

10/018321

3 Rec'd PCT/PTO 12 DEC 2001

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No.:	tba	Art Unit:	tba
Filed:	tba	Examiner:	tba
1 <sup>st</sup> Inventor:	Mitsuru SHIRAISHI	Allowed:	
For:	Benzazepine Derivative, Production and Use Thereof	Batch:	
Atty. Dkt. No.	2614 USOP	Paper No.:	1

**SUBMISSION OF ENGLISH TRANSLATION OF INTERNATIONAL APPLICATION**

Commissioner For Patents  
Washington, D.C. 20231


Sir:

Applicant hereby submits the attached English translation (pages 1 through 550) of the originally filed PCT application, including the specification, claims and ABSTRACT.

Respectfully submitted,

Dated: December 12, 2001

(847) 383-3391  
(847) 383-3372

  
Elaine M. Ramesh, Ph.D., Reg. No. 43,032  
Mark Chao, Ph.D., Reg. No. 37,293  
Attorney for Applicants  
Customer No. 23115

Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.  
Intellectual Property Department  
Suite 500, 475 Half Day Road  
Lincolnshire, IL 60069 USA

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2614WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/03879	国際出願日 (日.月.年) 05.06.00	優先日 (日.月.年) 16.06.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
 第        図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35, 36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 35, 36 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 21 December 2000 (21.12.00)	
International application No.: PCT/JP00/03879	Applicant's or agent's file reference: 2614WO0P
International filing date: 15 June 2000 (15.06.00)	Priority date: 16 June 1999 (16.06.99)
Applicant: SHIRAISHI, Mitsuru et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
13 July 2000 (13.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 825186, A1 (PFIZER INC.), 25. 2月. 1998 (25. 02. 98) & JP, 10-87631, A & CA, 2213108, A & US, 6043238, A	1-34, 37
PX	WO, 99/32100, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 1. 7月. 1999 (01. 07. 99), 全文 & AU, 9916831, A & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	1-34, 37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO, 99/32468, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 1. 7月. 1999 (01. 07. 99), 全文& AU, 9916830, A&JP, 11-263764, A	1-26

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



特許協力条約に基づく国際出願  
願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄
国際出願日	
(受付印)	PCT 15.6.00 受領印
出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字)	

第 I 欄 発明の名称

ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

武田薬品工業株式会社  
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
〒541-0045 日本国大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☒ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

白石充 SHIRAISHI Mitsuru  
〒661-0002 日本国兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の2  
33-26, Tsukaguchicho 4-chome, Amagasaki-shi,  
HYOGO 661-0002 JAPAN

この欄に記載した者は、  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、  
以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

11404 弁理士 高橋秀一 TAKAHASHI Shuichi  
〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社大阪工場内  
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

電話番号:

03-3278-2235

ファクシミリ番号:

03-3278-2222

加入電信番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す



第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

馬場昌範 BABA Masanori  
〒891-0103 日本国鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54-19  
54-19, Kotokujidai 3-chome, Kagoshima-shi,  
KAGOSHIMA 891-0103 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

荒牧慶夫 ARAMAKI Yoshio  
〒664-0858 日本国兵庫県伊丹市西台1丁目3番5-602  
3-5-602, Nishidai 1-chome, Itami-shi,  
HYOGO 664-0858 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

神崎直之 KANZAKI Naoyuki  
〒567-0867 日本国大阪府茨木市大正町2番15-203  
2-15-203, Taishomachi, Ibaraki-shi,  
OSAKA 567-0867 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

西村紀 NISHIMURA Osamu  
〒305-0812 日本国茨城県つくば市大字東平塚586番地2  
586-2, Ooaza-Higashihiratsuka, Tsukuba-shi,  
IBARAKI 305-0812 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。  
☒ 出願人及び発明者である。  
☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# 第Ⅴ欄 国の指定

規則 4. 9(a)の規定に基づき次の指定を行う（該当する□にレ印を付すこと；少なくとも1つの□にレ印を付すこと）。

## 広域特許

- ☒ **AP** **ARIPO特許**：GH ガーナ Ghana, GM ガンビア Gambia, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SL シエラ・レオネ Sierra Leone, SZ スワジランド Swaziland, TZ タンザニア United Republic of Tanzania, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EA** **ユーラシア特許**：AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギス Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドヴァ Republic of Moldova, RU ロシア Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EP** **ヨーロッパ特許**：AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, CY キプロス Cyprus, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **OA** **OAPI特許**：BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベナン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI コートジボアール Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, GW ギニア・ビサウ Guinea-Bissau, ML マリ Mali, MR モーリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャド Chad, TG トーゴ Togo, 及びアフリカ知的財産機構のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

## 国内特許（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

- |  |   |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AE</b> アラブ首長国連邦 United Arab Emirates            | <input type="checkbox"/> <b>LU</b> ルクセンブルグ Luxembourg   |
| <input type="checkbox"/> <b>AL</b> アルバニア Albania                                       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>LV</b> ラトヴィア Latvia  |
| <input type="checkbox"/> <b>AM</b> アルメニア Armenia                                       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MA</b> モロッコ Morocco  |
| <input type="checkbox"/> <b>AT</b> オーストリア Austria                                      | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MD</b> モルドヴァ Republic of Moldova                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AU</b> オーストラリア Australia                        | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MG</b> マダガスカル Madagascar   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AZ</b> アゼルバイジャン Azerbaijan                      | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MK</b> マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BA</b> ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina     | <input type="checkbox"/> <b>MN</b> モンゴル Mongolia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BB</b> バルバドス Barbados                           | <input type="checkbox"/> <b>MW</b> マラウイ Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BG</b> ブルガリア Bulgaria                           | <input type="checkbox"/> <b>MX</b> メキシコ Mexico  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BR</b> ブラジル Brazil                              | <input type="checkbox"/> <b>NO</b> ノールウェー Norway  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BY</b> ベラルーシ Belarus                            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>NZ</b> ニュー・ジーランド New Zealand                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CA</b> カナダ Canada                               | <input checked="" type="checkbox"/> <b>PL</b> ポーランド Poland  |
| <input type="checkbox"/> <b>CH and LI</b> スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> <b>PT</b> ポルトガル Portugal   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CN</b> 中国 China                                 | <input type="checkbox"/> <b>RO</b> ルーマニア Romania  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CR</b> コスタリカ Costa Rica                         | <input checked="" type="checkbox"/> <b>RU</b> ロシア Russian Federation                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>CU</b> キューバ Cuba   | <input type="checkbox"/> <b>SD</b> スーダン Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CZ</b> チェッコ Czech Republic                      | <input type="checkbox"/> <b>SE</b> スウェーデン Sweden  |
| <input type="checkbox"/> <b>DE</b> ドイツ Germany   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SG</b> シンガポール Singapore  |
| <input type="checkbox"/> <b>DK</b> デンマーク Denmark                                       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SI</b> スロヴェニア Slovenia   |
| <input type="checkbox"/> <b>DM</b> ドミニカ Dominica                                       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SK</b> スロヴァキア Slovakia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>EE</b> エストニア Estonia                            | <input type="checkbox"/> <b>SL</b> シエラ・レオネ Sierra Leone   |
| <input type="checkbox"/> <b>ES</b> スペイン Spain  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TJ</b> タジキスタン Tajikistan   |
| <input type="checkbox"/> <b>FI</b> フィンランド Finland                                      | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TM</b> トルクメニスタン Turkmenistan                                       |
| <input type="checkbox"/> <b>GB</b> 英国 United Kingdom                                   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TR</b> トルコ Turkey  |
| <input type="checkbox"/> <b>GD</b> グレナダ Grenada  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TT</b> トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>GE</b> グルジア Georgia                             | <input type="checkbox"/> <b>TZ</b> タンザニア United Republic of Tanzania                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>GH</b> ガーナ Ghana   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>UA</b> ウクライナ Ukraine   |
| <input type="checkbox"/> <b>GM</b> ガンビア Gambia   | <input type="checkbox"/> <b>UG</b> ウガンダ Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>HR</b> クロアチア Croatia                            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>US</b> 米国 United States of America                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>HU</b> ハンガリー Hungary                            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>UZ</b> ウズベキスタン Uzbekistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>ID</b> インドネシア Indonesia                         | <input type="checkbox"/> <b>VN</b> ヴィエトナム Viet Nam  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IL</b> イスラエル Israel                             | <input checked="" type="checkbox"/> <b>YU</b> ユーゴスラヴィア Yugoslavia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IN</b> インド India                                | <input checked="" type="checkbox"/> <b>ZA</b> 南アフリカ共和国 South Africa                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IS</b> アイスランド Iceland                           | <input type="checkbox"/> <b>ZW</b> ジンバブエ Zimbabwe   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>JP</b> 日本 Japan                                 |   |
| <input type="checkbox"/> <b>KE</b> ケニア Kenya   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KG</b> キルギス Kyrgyzstan                          |   |
| <input type="checkbox"/> <b>KP</b> 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea           |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KR</b> 韓国 Republic of Korea                     |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KZ</b> カザフスタン Kazakhstan                        |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>LC</b> セント・ルシア Saint Lucia                      |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>LK</b> スリ・ランカ Sri Lanka                         |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LR</b> リベリア Liberia  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LS</b> レソト Lesotho   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>LT</b> リトアニア Lithuania                          |   |

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定（国内特許のために）するためのものである

- ☒ **DZ** アルジェリア Democratic People's Republic of Algeria
- ☒ **AG** アンティグア・バーブーダ Antigua and Barbuda
- ☒ **MZ** モザンビーク Mozambique

確認の指定の宣言：出願人は、上記の指定に加えて、規則4. 9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。（指定の確認（料金を含む）は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。）

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

追記欄

この追記欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

1. 全ての情報を該当する欄の中に記載できないとき。

この場合は、「第何欄.....の続き」(欄番号を表示する) と表示し、記載できない欄の指示と同じ方法で情報を記載する。; 特に、

(i) 出願人又は発明者として3人以上いる場合で、「続葉」を使用できないとき。

この場合は、「第Ⅲ欄の続き」と表示し、第Ⅲ欄で求められている同じ情報を、それぞれの者について記載する。

(ii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、「追記欄に記載した指定国」にレ印を付しいるとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する出願人の氏名(名称)を表示し、それぞれの氏名(名称)の次にその者が出願人となる指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iii) 第Ⅱ欄又は第Ⅲ欄の枠の中で、発明者又は発明者及び出願人である者が、すべての指定国のための又は米国のための発明者ではないとき。

この場合は、「第Ⅱ欄の続き」、「第Ⅲ欄の続き」又は「第Ⅱ欄及び第Ⅲ欄の続き」と記載し、該当する発明者の氏名を表示し、その者が発明者である指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iv) 第Ⅳ欄に示す代理人以外に代理人がいるとき。

この場合は、「第Ⅳ欄の続き」と表示し、第Ⅳ欄で求められている同じ情報を、それぞれの代理人について記載する。

(v) 第Ⅴ欄において指定国又はOAPI特許が、「追加特許」又は「追加証」を伴うとき、又は、米国が「継続」又は「一部継続」を伴うとき。

この場合は、「第Ⅴ欄の続き」及び該当するそれぞれの指定国又はOAPI特許を表示し、それぞれの指定国又はOAPI特許の後に、原特許又は原出願の番号及び特許付与日又は原出願日を記載する。

(vi) 第Ⅵ欄において優先権を主張する先の出願が4件以上あるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、第Ⅵ欄で求められている同じ情報を、それぞれの先の出願について記載する。

(vii) 第Ⅵ欄において先の出願がARIPOの特許出願であるとき。

この場合は、「第Ⅵ欄の続き」と表示し、その先の出願に対応する項目の番号を特定して、更に、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を表示する。

2. 出願人が、第Ⅴ欄における確認の指定の宣言に関し、その宣言からいずれかの国を除くことを希望するとき。

この場合は、「確認の指定の宣言から、以下の指定国を除く」と記載し、除かれる国名又は2文字の国コードを表示する。

3. 出願人が、指定官庁について不利にならない開示又は新規性の喪失についての例外に関する国内法の適用を請求するとき。

この場合は、「不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述」と表示し、以下にその内容を記述する。

「第Ⅳ欄の続き」

11045 弁理士 内山 務 UCHIYAMA Tsutomu

〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社大阪工場内

c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# 第VI欄 優先権主張

他の優先権の主張(先の出願)が追記欄に記載される

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先 の 出 願		
		国内出願 : 国 名	広域出願 : *広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 16. 06. 99	平成11年特許願 第170345号	日本国 Japan		
(2)				
(3)				

☐ 上記 ( ) の番号の先の出願(ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る) のうち、次の ( ) の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁 (日本国特許庁の長官) に対して請求している。 :

\* 先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない(規則4.10(b)(ii))。追記欄を参照。

## 第VII欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

先の調査結果の利用請求; 当該調査の照会  
(先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合)

出願日 (日. 月. 年)

出願番号

国名 (又は広域官庁)

ISA/JP

## 第VIII欄 照合欄 ; 出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 . . . . . 5 枚  
明細書 (配列表を除く) . . . . . 329 枚  
請求の範囲 . . . . . 6 枚  
要約書 . . . . . 1 枚  
図面 . . . . . 枚  
明細書の配列表 . . . . . 枚  
合計 341 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- ☒ 手数料計算用紙
- ☐ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
- ☐ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
- ☒ 別個の記名押印された委任状
- ☒ 包括委任状の写し
- ☐ 記名押印 (署名) の説明書
- ☒ 優先権書類 (上記第VI欄の ( ) の番号を記載する): (1)
- ☐ 国際出願の翻訳文 (翻訳に使用した言語名を記載する):
- ☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
- ☐ スクレオチド及び/又はアミノ酸配列表 (フレキシブルディスク)
- ☐ その他 (書類名を詳細に記載する):

要約書とともに提示する 図面:

本国際出願の使用言語名:

日本語

## IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

高橋 秀一



内山 務



## 受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日	2. 図面 <input type="checkbox"/> 受理された <input type="checkbox"/> 不足図面がある
3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって その後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)	
4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
5. 出願人により特定された 国際調査機関 ISA/JP	
6. <input type="checkbox"/> 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に 調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式 PCT/RO/101 (最終用紙) (1998年7月: 再版2000年1月)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

11-T  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2614WO0P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/03879	International filing date (day/month/year) 15 June 2000 (15.06.00)	Priority date (day/month/year) 16 June 1999 (16.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K 31/55, A61P 31/18, 43/00		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 13 July 2000 (13.07.00)	Date of completion of this report 26 April 2001 (26.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03879

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03879

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 35,36

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 35,36 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 35 and 26 are pertinent to a method for treatment of the human body.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 35,36.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (00000)



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03879

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-34,37	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-34,37	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34,37	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: EP, 825186, A1

**Explanation:**

Since the above document 1 cited in the ISR neither describes nor suggests the compounds expressed by the structural formula shown in claim 1, the process for preparing the compounds or the use of the compounds as medicines, the subject matters of claims 1-34 and 37 appear to be novel and to involve an inventive step.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03879

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,99/32468,A1 [EX]	01 July 1999 (01.07.1999)	17 December 1998 (17.12.1998)	19 December 1997 (19.12.1997)
WO,99/32100,A2 [EX]	01 July 1999 (01.07.1999)	17 December 1998 (17.12.1998)	19 December 1997 (19.12.1997)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

14T

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 18 MAY 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 書類記号 2614WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03879	国際出願日 (日.月.年) 15.06.00	優先日 (日.月.年) 16.06.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K31/55, A61P31/18, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☒ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 13.07.00	国際予備審査報告を作成した日 26.04.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 富永 保 印	4P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |            |         |        |                       |
|--------------------------|------------|---------|--------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの        |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 35, 36

[x] この国際出願又は請求の範囲 35, 36 は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 35, 36 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 35, 36 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-34, 37  
請求の範囲有  
無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-34, 37  
請求の範囲有  
無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-34, 37  
請求の範囲有  
無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP, 825186, A1

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1には、請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物、該化合物の製造方法、又は該化合物を医薬として用いることは記載も示唆もされていないから、請求の範囲1-34, 37に記載された発明は新規性・進歩性を有する。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 99/32468, A1 [EX]	01.07.99	17.12.98	19.12.97
WO, 99/32100, A2 [EX]	01.07.99	17.12.98	19.12.97

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000年12月21日 (21.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/76993 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K 31/55, A61P 31/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03879

(22) 国際出願日: 2000年6月15日 (15.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/170345 1999年6月16日 (16.06.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 白石 充 (SHI-RAISHI, Mitsuru) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26 Hyogo (JP). 馬場昌範 (BABA, Masanori) [JP/JP]; 〒891-0103 鹿児島県鹿児島市皇

徳寺台3丁目54-19 Kagoshima (JP). 荒牧慶夫 (ARA-MAKI, Yoshio) [JP/JP]; 〒664-0858 兵庫県伊丹市西台1丁目3番5-602 Hyogo (JP). 神崎直之 (KANZAKI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203 Osaka (JP). 西村 紀 (NISHIMURA, Osamu) [JP/JP]; 〒305-0812 茨城県つくば市大字平塚586番地2 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

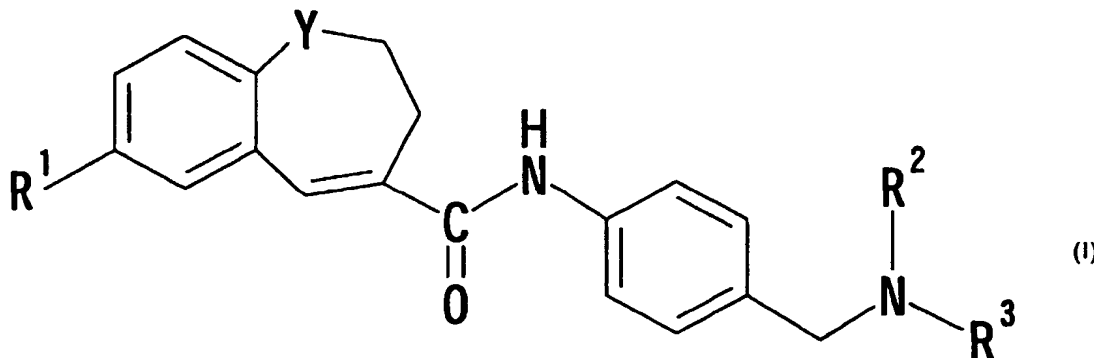
(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: BENZAZEPINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND USES THEREOF

(54) 発明の名称: ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途



(57) Abstract: Compounds of general formula (I) or salts thereof, which exhibit CCR5 antagonism and exert preventive and therapeutic effects against HIV infections: wherein R<sup>1</sup> is a five- or six-membered aromatic ring which bears a substituent represented by the general formula: R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>- (wherein R is hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl; X is optionally substituted alkylene; and Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are each a heteroatom) and may be further substituted, with R being optionally bonded to the aromatic ring to form another ring; Y is optionally substituted imino; and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each optionally substituted aliphatic hydrocarbyl or an optionally substituted hetero-alicyclic group.

[続葉有]

10018321 121201

WO 00/76993 A1

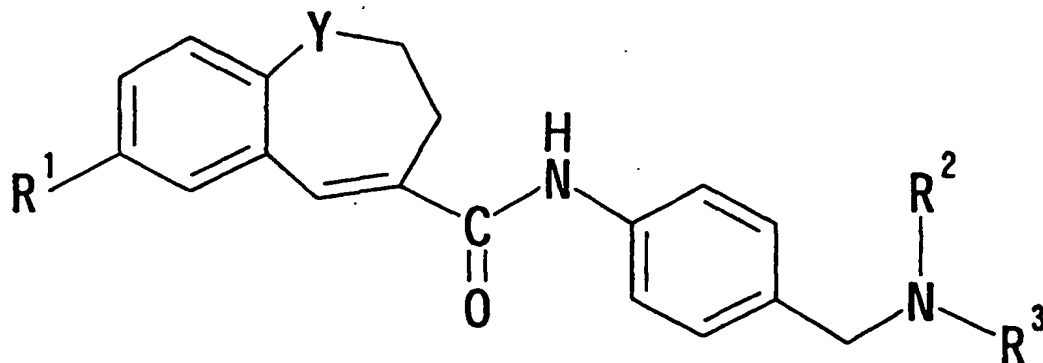


添付公開 類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

CCR5拮抗作用を有し、HIV感染症の予防・治療効果を有する、式



〔式中、R<sup>1</sup>は式 R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>-（式中、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はそれぞれヘテロ原子を示す。）で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、Rで示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいイミノ基を示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩を提供する。



## 明細書

ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途

## 5 技術分野

本発明は、新規ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途に関する。

## 背景技術

近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型Gタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待されるが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として開発された例は未だない。

## 25 発明の開示

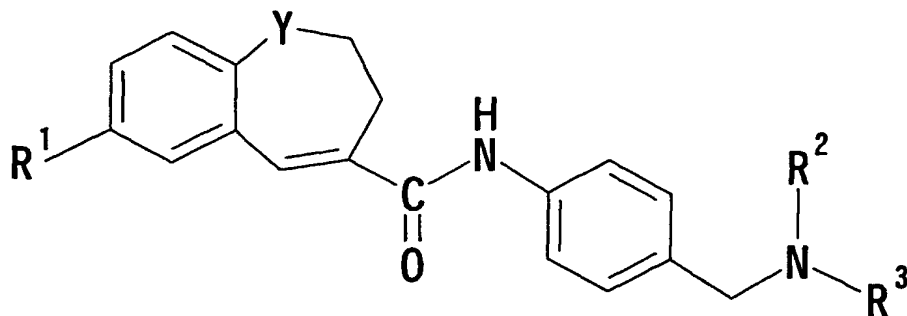
CCR5拮抗作用に基づく抗AIDS薬を探索するためには、CCR5遺伝子をヒト組織由来のcDNAライブラリーよりクローン化して動物細胞用発現ベクターに連結し、動物細胞に導入してCCR5発現細胞株を取得する必要がある。次にこの形質転換細胞株を用いて、天然のリガンドであるCCケモカイン

RANTES がCCR5に結合するのを強く阻害する化合物をスクリーニングしなければならないが、本拮抗作用を有する経口投与に適した低分子化合物の報告は殆どなされていないのが現状である。本発明は、CCR5拮抗作用に基づき、HIV感染症、特にAIDSの予防・治療薬として有用であり、経口投与に適した新規アリンド誘導体、その製造法および用途を提供するものである。

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表わされるベンゾアゼピン誘導体又はその塩(以下、化合物(I)と略称することがある)が、CCケモカイン受容体(CCR)拮抗作用、特に、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染を顕著に抑制するなどの臨床上望ましい医薬効果を有すること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式(I)



[式中、R¹は式 R-Z¹-X-Z²- (式中、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、Z¹およびZ²はそれぞれヘテロ原子を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、Rで示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいイミノ基を示し、R²およびR³はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す] で表される化合物またはその塩；

(2) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(3) 5～6員芳香環がベンゼン、フランまたはチオフェンである前記(1)記載の化合物；

- (4) 5～6員芳香環がベンゼンである前記(1)記載の化合物；
- (5) Rがハロゲン化されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；
- (6) Xが $-(CH_2)_n-$  (nは1～4の整数を示す)である前記(1)記載の化合物；
- 5 (7)  $Z^1$ および $Z^2$ がそれぞれ $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  (mは0～2の整数を示す) または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)である前記(1)記載の化合物；
- (8)  $Z^1$ が $-O-$ または $-S(O)_m-$  (mは0～2の整数を示す)である前記(1)
- 10 記載の化合物；
- (9)  $Z^1$ が $-O-$ である前記(1)記載の化合物；
- (10)  $Z^2$ が $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)である前記(1)記載の化合物；
- (11)  $Z^2$ が $-O-$ である前記(1)記載の化合物；
- 15 (12) Yが $-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示す)である前記(1)記載の化合物；
- (13)  $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキル、ホルミルまたは $C_{2-5}$ アルカノイルである前記(12)記載の化合物；
- (14)  $R^5$ が式 $-(CH_2)_k-R^6$  [式中、kは0または1を示し、 $R^6$ は置換
- 20 されていてもよい5～6員の単環の芳香族基を示す。]で表される基である前記(12)記載の化合物；
- (15)  $R^2$ が置換されていてもよい鎖状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；
- (16)  $R^2$ が置換されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；
- 25 (17)  $R^3$ が置換されていてもよい脂環式炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基である前記(1)記載の化合物；
- (18) 脂環式炭化水素基が低級シクロアルキル基である前記(17)記載の化合物；

(19) 脂環式炭化水素基がシクロヘキシルである前記(17)記載の化合物；

(20) 脂環式複素環基が飽和の脂環式複素環基である前記(17)記載の化合物；

(21) 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたはピペリジルである前記(17)記載の化合物；

(22) 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニルである前記(17)記載の化合物；

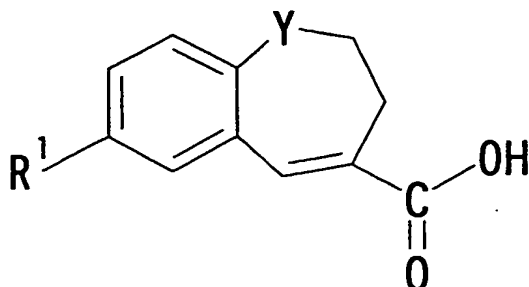
(23) 7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エチル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベン

- ゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ベンジル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-シクロプロ
- 5 ピルメチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、
- 10 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン
- 15 -4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-アリル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-
- 20 (3-チエニル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4
- 25 -カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メ

- チル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、
- 5 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-イソブチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-イソブチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-5-イル)メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドおよび7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドからなる群から選ばれた化合物またはその塩；
- 10 20

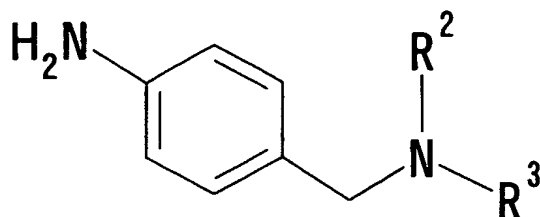
(24) 前記(23)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(25) 式

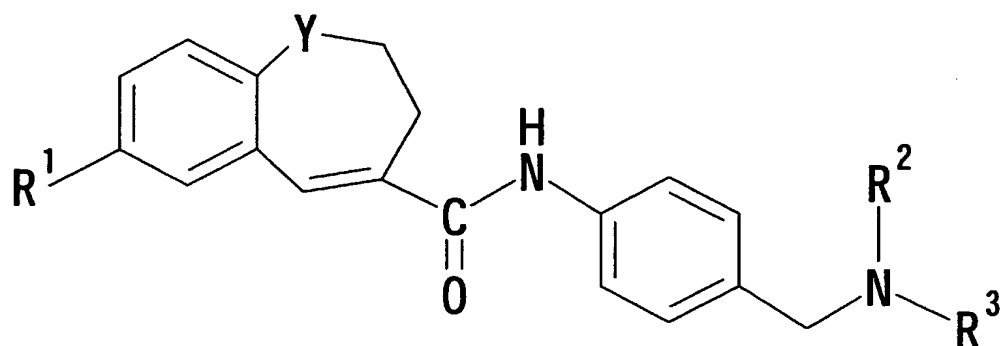


25 (式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物、その塩またはそ

の反応性誘導体と式



(式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付すことを特徴とする式



5

(式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物またはその塩の製造法；

(26) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物；

(27) C C ケモカイン受容体 (CCR) 拮抗剤である前記(26)記載の組成物；

(28) CCR5 拮抗剤である前記(26)記載の組成物；

(29) HIVの感染症の予防・治療剤である前記(26)記載の組成物；

(30) AIDSの予防・治療剤である前記(26)記載の組成物；

(31) AIDSの病態進行抑制剤である前記(26)記載の組成物；

15 (32) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる前記(29)記載の組成物；

(33) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである前記(32)記載の組成物；

20 (34) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである前記(32)記載の組成物；

(35) 前記(1)記載の化合物またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用；

(36) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCケモカイン受容体(CCR)の拮抗方法；

5 (37) CCRケモカイン受容体(CCR)拮抗のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；などに関する。

上記式(I)中、 $R^1$ で示される「式  $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれヘテロ原子を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1  
10 ～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンなどが好ましく、ベンゼン、フランまたはチオフェンがより好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、  
20 例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキル、さらに好ましくは低級( $C_{1-4}$ )アルキルなどが挙げられる)；  
25

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) アルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘ



キセニルなどの炭素数 2 ~ 10 のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

- (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3 ~ 7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 2 ~ 10 のアルキニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルキニルなどが挙げられる) ;

- (6) アラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェニルメチルなど) などが挙げられる) ;

(7) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) ;

(8) シクロアルキル-アルキル (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$  アルキルなどが挙げられる) ;

- 15 などが挙げられ、上記した (1) アルキル、(2) シクロアルキル、(3) アルケニル、(4) シクロアルケニル、(5) アルキニル、(6) アラルキル、(7) アリールおよび (8) シクロアルキル-アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 ~ 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1-4}$  アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$  など)、置

換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）が $-SO_2-$ に結合して形成される基など〕、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

ここで、Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環および前記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など（好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環）が挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な任意の位置に1～3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され

- ていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）が $-SO_2-$ に結合して形成される基など〕、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）など（好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキルなど）が挙げられる。

- また、式  $R-Z^1-X-Z^2-$ （式中、各記号は前記と同意義を示す。）で表される基が1価の基である（5～6員芳香環と結合して環を形成しない）場合、Rとしては、置換されていてもよいアルキル基が好ましく、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基がより好ましく、とりわけ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。

- Xで示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、例えば、置換基を有していてもよく、直鎖状または分枝状であってもよい $C_{1-6}$ アルキレンなどが挙げられるが、該アルキレン鎖における直鎖部分の炭素原子数は1ないし4個であることが好ましく、とりわけ、Xとしては、置換されていてもよい直鎖状の $C_{1-4}$ アルキレン（好ましくはエチレンまたはプロピレン）が好ましい。

Xで示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」における「アルキレン鎖」

- が有していてもよい置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数1～6の低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、
- 5 低級（ $C_{3-7}$ ）シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級（ $C_{2-7}$ ）アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1～6の低級アルキル（好ましくは、
- 10  $C_{1-3}$ アルキル）、水酸基、オキソなどが挙げられる。
- 該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $P(O)(OR^7)(OR^8)$   
[式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は互いに結合して5～7員環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。
- 15 上記式中、 $R^7$ および $R^8$ で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3～7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好
- 20 ましくは、鎖状の炭素数1～6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1～3の低級アルキルが挙げられる。 $R^7$ および $R^8$ としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^7$ および $R^8$ は互いに結合して5～7員環を形成する場合、 $R^7$ と $R^8$ とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状の $C_{2-4}$ アルキレン側鎖を形成する。
- 25 該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ

カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

5 Xとしては、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン、なかでも $C_{1-3}$ アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンが好ましく、とりわけ、式 $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1~4の整数を示す)で表される基が好ましい。

$Z^1$ および $Z^2$ で示されるヘテロ原子としては、例えば、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)、 $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)などが挙げられるが、 $Z^1$ としては $-O-$ または $-S(O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。  
10 また、 $Z^2$ としては、 $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

$R^4$ で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、 $R$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様なものが挙げられる。  
15

$R^1$ で示される「式 $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香環」の「5~6員環」が、式 $R-Z^1-X-Z^2-$ で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。  
20  
25

$R^1$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン

- 5 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ
- 10  $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- 20  $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ ア
- 25

ルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、

- 10 (1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；
- 15 (2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1~2個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環基など(好ましくはテトラヒドロピラニルなど)；などが挙げられる)；
- 20 (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；
- 25 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；
- (5) 置換されていてもよいアララルキル(例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数 2～4 のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数 1～4 のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

- 5 (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、

- 上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有して
- 10 いてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジ
- 15 ン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン
- 20 化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい 5
- 25 ～6 員の芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1～2 種のヘテロ原子 1～4 個を含有する 5～6 員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基と



- しては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。〕などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 5 トキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 10  $R^1$  の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも
- (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；
- 15 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる）；
- 20 (3) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；
- (4) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などが好ましく、
- 25 上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど）、置換されていてもよい

- いアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも
- 15 (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；
- 20 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

- (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；
- 25 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

- 5 (6) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが好ましく、

- 上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および(6)
- 10 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化
- 15 またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- 25 また、 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状のアミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、

臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、

15 (1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

20

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

25

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、フェニル、5～6員の芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリルなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環基など；好ましくは、ピリジル、チエニルなど）などが挙げられる）；

(7) 置換されていてもよい5～6員の単環の非芳香族複素環基（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の単環の非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基など；好ましくは、ジオキサラニルなどが挙げられる。）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、(6)置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基および(7)置換されていてもよい5～6員の単環の非芳香族複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、

- チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)が $-SO_2-$ に結合して形成される基など〕、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、

- (1) 水素、
- (2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、

2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 ( $C_{1-6}$ )
- 5 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、
- 10 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホ
- 15 リン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロ
- 20 メトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- 25 また、 $R^1$ の置換基としてのアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基」と同様な「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルなどが挙げられる。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等の5～6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

かかる $R^1$ の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。

また、Rで示される基が5～6員芳香環と結合して環を形成する場合、式  $R-Z^1-X-Z^2-$ （式中、各記号は前記と同意義；Rとしては水素原子が好ましい）で表される基は、例えば、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など）、オキシ低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンアミノ（例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH$



- 2-CH<sub>2</sub>-NH-など)、オキシ低級(C<sub>1-6</sub>)アルキレンチオ(例、-O-CH<sub>2</sub>-S-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-など)、低級(C<sub>1-6</sub>)アルキレンジアミノ(例、-NH-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-など)、チア低級(C<sub>1-6</sub>)アルキレンアミノ(例、-S-CH<sub>2</sub>-NH-、-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-など)、などの2価の基を形成する。

- R<sup>1</sup>で示される「式 R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>- (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香環」の「5~6員環」が、式 R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>- で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル(例、メチル、エチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1~2個の低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ホルミルまたは低級(C<sub>2-4</sub>)アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5~6員の環状アミノ(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

- また、R<sup>1</sup>がベンゼンである場合、式 R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>- で表される基の置換位置としては、パラ位が好ましく、式 R-Z<sup>1</sup>-X-Z<sup>2</sup>- で表される基以外に「5~6員芳香環」が有していてもよい「置換基」の置換位置としては、メタ位が好ましい。

上記式中、Yで示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば、

式  $-N(R^5)-$  [式中、 $R^5$  は水素原子または置換基を示す。] で表される 2 価の基などが挙げられる。

$R^5$  としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基などがさらに好ましい。

$R^5$  の好ましい態様としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_{2-5}$  アルカノイルなどがより好ましく、 $C_{1-4}$  アルキルホルミル、 $C_{2-5}$  アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、ホルミルまたはエチルが好ましい。  $R^5$  の他の好ましい態様としては、式  $-(CH_2)_k-R^6$  [式中、 $k$  は 0 または 1 を示し、 $R^6$  は置換されていてもよい 5 ～ 6 員の単環の芳香族基（例えば、 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよいアシル基の項において例示された「(6) 置換されていてもよい 5 ～ 6 員の単環の芳香族基」と同様なものなど；好ましくはハロゲン、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシなどでそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリルなど) を示す。] で表される基などが挙げられる。

また、 $R^5$  としての「置換されていてもよい炭化水素基」の具体的な例としては、 $R$  としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 $R^5$  としての「置換されていてもよい複素環基」の具体的な例としては、 $R$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられ、 $R^5$  としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」およ

び「置換されていてもよいアシル基」の具体的な例としては、 $R^1$ の置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

上記式 (I) 中、 $R^2$ および $R^3$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基）」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの $C_{3-8}$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン 1-オキシド、ピペリジンなど（好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど）を形成していてもよく；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン、テトラヒドロナフタレンなど（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素

残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

- 5 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；などが挙げられる。

- 上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、および(4)置換されていてもよいシクロアルケニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニル、オキソ基（好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 10  
15  
20  
25

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、  
(1) ハロゲン、シアノ、水酸基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルを1～3個有して  
いてもよい直鎖または分枝状の低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル；

- (2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルまたはフェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルを1～3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよいC<sub>5-8</sub>シクロアルキル(例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど)；などが好ましい。

- 上記式(I)中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環；などが挙げられるが、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5～6員の非芳香族複素環などが好ましい。

- R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」における「脂環式複素環基」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ(例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-

- 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換  
 されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換  
 されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$   
 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、  
 5 チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、  
 エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、  
 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、  
 ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシカルボニル、  
 オキソ基 (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ )  
 10 アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、フェニルー  
 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、シアノ、水酸基など) などが挙  
 げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- なかでも、 $R^2$  としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基 (例、それぞ  
 れ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど) が好ましく、置換されてい  
 15 てもよい低級  $C_{1-6}$  アルキル基がさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよ  
 いメチル基が好ましい。

- $R^3$  としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基 (例、それぞれ置換さ  
 れていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど；好ましくは、置換され  
 ていてもよい低級  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていても  
 20 よいシクロヘキシル) または置換されていてもよい脂環式複素環基 (好ましくは、  
 置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基 (好ましくは6員環基)；さらに好  
 ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよい  
 テトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好  
 ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル) が好ましい。

- 25 上記式 (I) で表される化合物としては、

7 - (4 - エトキシエトキシフェニル) - 1 - エチル - N - [4 - [ [N - メチ  
 ル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸アミド、  
 1 - エチル - 7 - (4 - プロポキシエトキシフェニル) - N - [4 - [ [N - メ

- チル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - 1-エチル-N-[4-[ [N-メチ  
 ル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 5 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-エトキシエトキシフェニル) - 1-ホルミル-N-[4-[ [N-メ  
 チル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル) - N-[4-[ [N-  
 10 メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -  
 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - 1-ホルミル-N-[4-[ [N-メ  
 チル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 15 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - N-[4-[ [N-メチル-N-(テ  
 トラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1-プロピル-2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メ  
 チル] フェニル] - 7-(4-プロポキシエトキシフェニル) - 1-プロピル-  
 20 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 1-ベンジル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - N-[4-[ [N-メ  
 チル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - 1-シクロプロピルメチル-N-[4  
 25 - [ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フ  
 エニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - N-[4-[ [N-メチル-N-(テ  
 トラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1-フェニル-2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 5 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 10 1-アリル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(3-チエニル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 15 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 20 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 25 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カ



ルボン酸アミド、

7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1-イソブチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 5 1-イソブチル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7- (4-プロポキシエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 10 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1- (チアゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 15 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1- (1-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

- 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1- (2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド

- 20 などが好ましい。

- 本発明の式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例

- としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の式（I）で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の式（I）で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、式（I）で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、（S）体、（R）体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。
- 15 本発明で用いられる式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステ

- ル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、
- 5   メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

- 10   また、化合物（I）は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識されていてもよい。

- 本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に（好ましくは経口的に）投与することができる。
- 15

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられるが、特に、膣坐剤はHIV感染症の予防のために有用である。

- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液
- 20   状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステア
- 25   リン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロス

- カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明は、さらに式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

式 (I) で表される化合物またはその塩は自体公知の方法（例えば、開平 8-73476 号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法によって製造できる。また、例えば下記の方法にしたがって製造できる。

- 下記式 (II), (III), (IV), (V), (I-1) および (I-2) で表される化合物（以下、略して化合物 (II), 化合物 (III), 化合物 (IV), 化合物 (V), 化合物 (I-1) および化合物 (I-2) ということがある）の塩は、化合物 (I) との塩と同様なものが用いられる。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキ

シル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

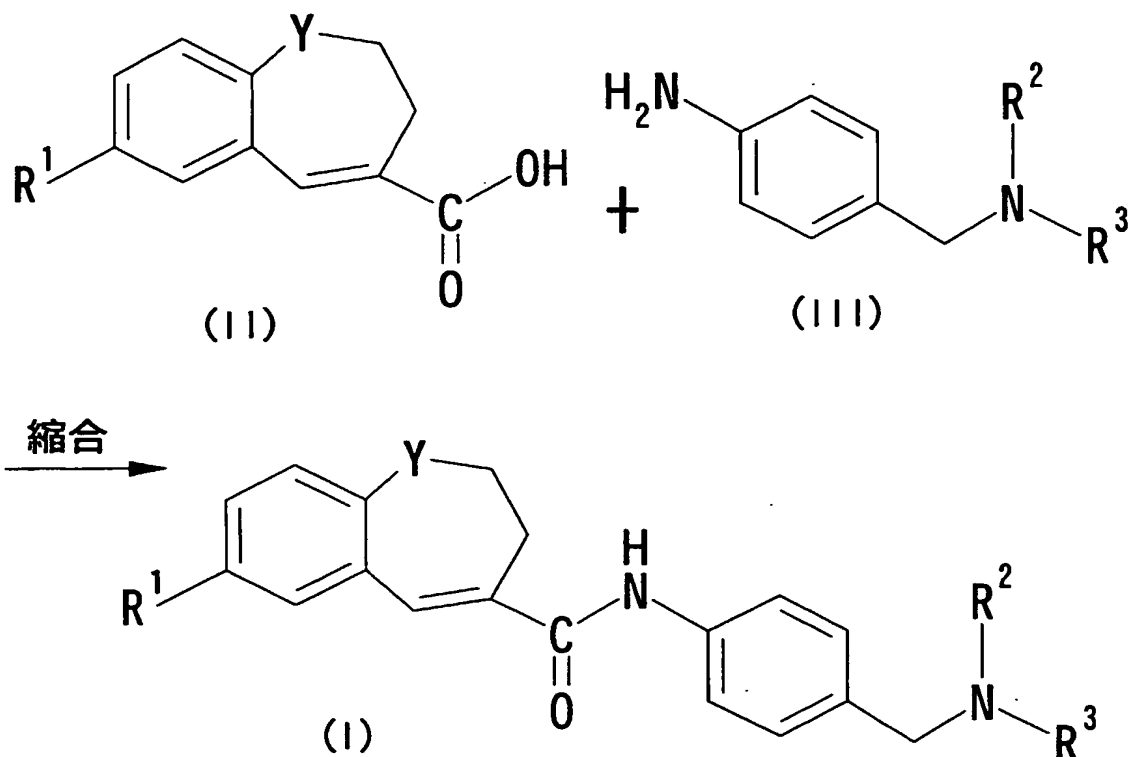
カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミスト

リー (J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社) に記載の方法] が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

5 [A法]



[式中の各記号は、前記と同意義を有する]

本法では化合物 (II) を化合物 (III) と反応させることによりアニリド化合物 (I) を製造することができる。

- 10 化合物 (II) と化合物 (III) の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、
- 15 アカデミック プレス インク.、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善 (株)、1985年などに記載された方法、例

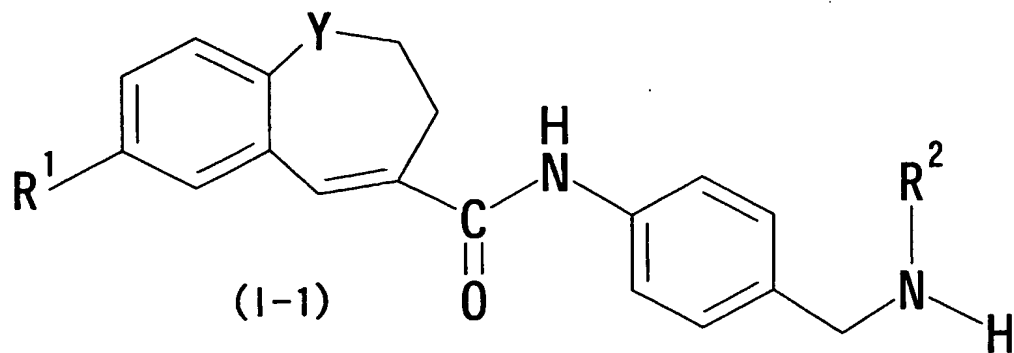
例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル（DEPC）を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。

- 5 溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。

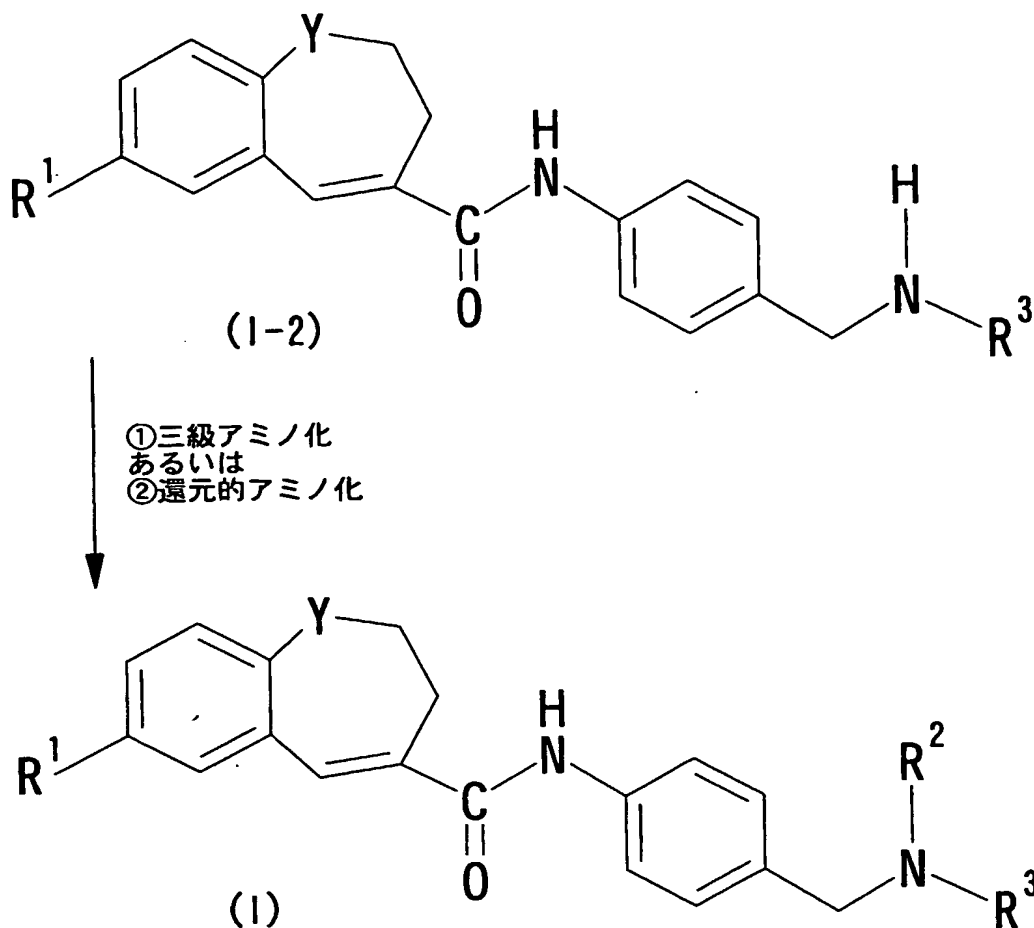
- 10 本縮合反応は、化合物（II）1モルに対して化合物（III）を通常約1から2モル用いる。反応温度は、通常約-20℃～約50℃、好ましくは約-10℃～約30℃である。反応時間は約1～約100時間、好ましくは約2～約40時間である。このようにして得られる化合物（I）は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 15 また、式（II）で表される化合物またはその塩は新規化合物であり、式（I）で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

[B法]



または



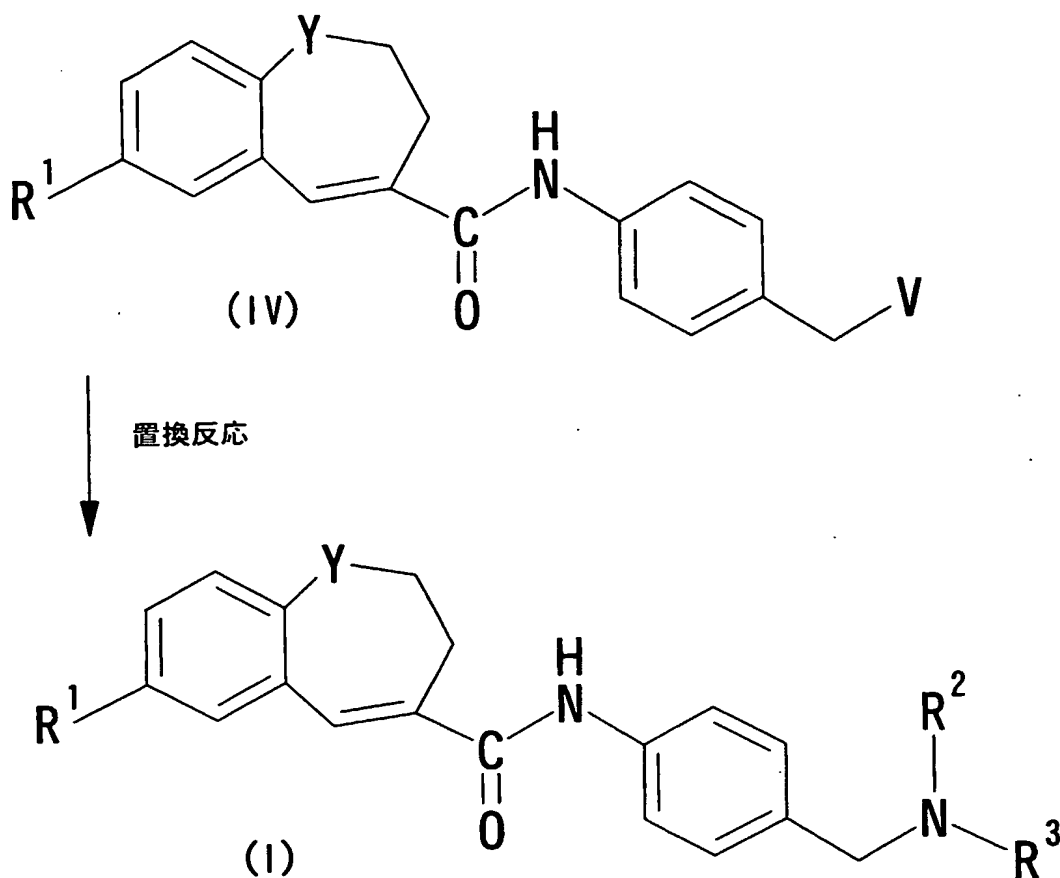
- ①化合物 (I-1) または化合物 (I-2) とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより、化合物 (I) を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 (I-1) または化合物 (I-2) 1 モルに対して通常約 1 から 2 モル用いる。この反応は、必要に応じ、等量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

本三級アミノ化反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレ



- ン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。
- 5 ②化合物 (I-1) または化合物 (I-2) とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反応させることにより、3級化された化合物 (I) を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合物 (I-1) または化合物 (I-2) 1モル
- 10 に対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

[C法]



化合物 (IV) における V は、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素など）、スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など）を示し、

5 他の記号は前記と同意義を示す。

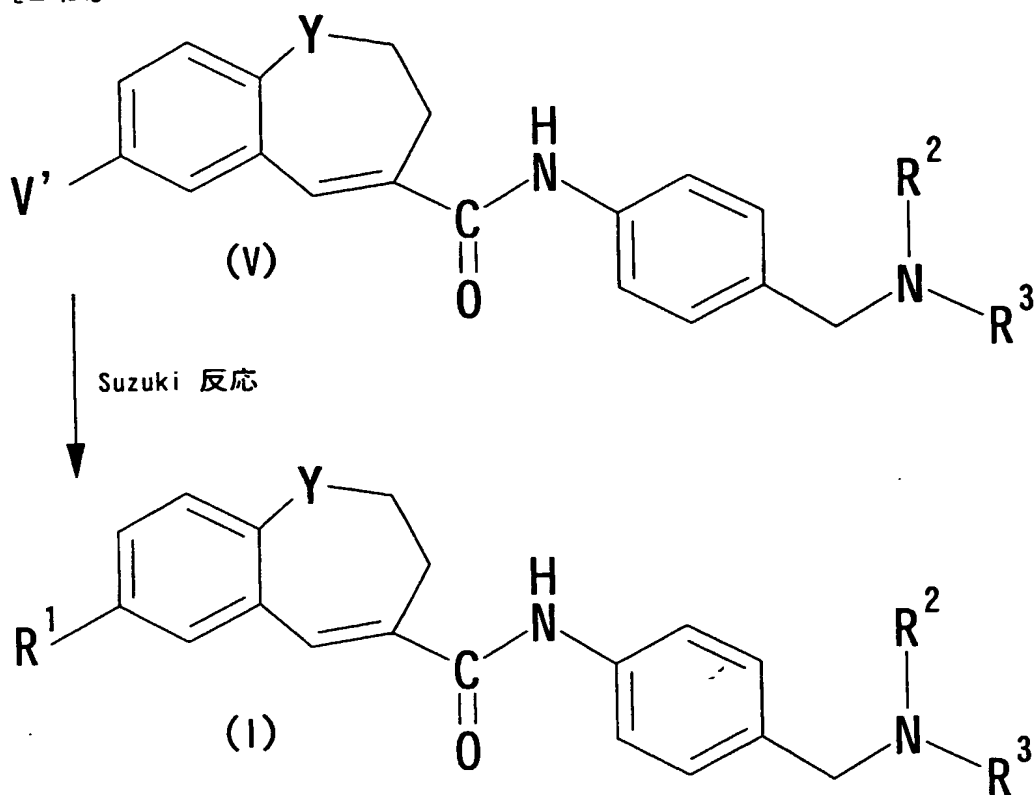
化合物 (IV) と第 2 級アミン化合物とを反応させることにより、第 3 級アミノ基を有する化合物 (I) を製造することができる。第 2 級アミン化合物は、化合物 (IV) 1 モルに対して、通常約 1 から 3 モル用いる。この反応は、必要に応じ等量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタ

10

ノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。

- 5 反応は約 $-10^{\circ}\text{C}$ ないし約 $180^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

[D法]



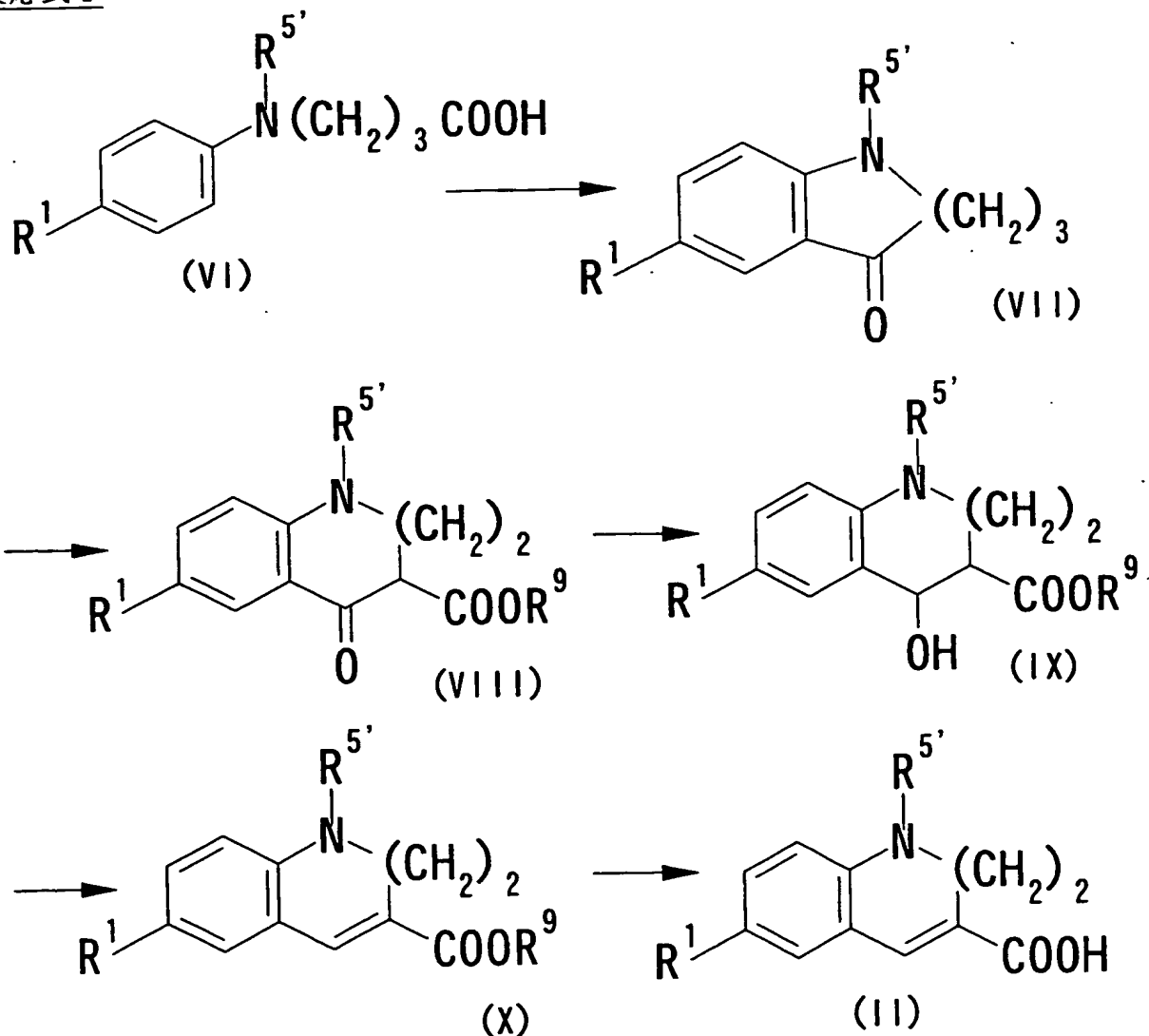
- 10 化合物 (V) [式中、 $V'$  はハロゲン原子（臭素、ヨウ素等）、スルホニルオキシ基（トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Suzuki 反応 [アリールホウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応；A. Suzuki ら, *Synth. Commun.* 1981, 11, 513] に付
- 15 し、 $R^1$  が5～6員環芳香族基を示す化合物 (I) を製造することができる。アリールホウ酸は、化合物 (V) 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いる

ことにより、化合物 (I) を得ることができる。

このようにして得られる化合物 (I) は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 5 出発物質として用いる化合物 (II) は、公知の方法（例えば、特開平 8-73476 号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 I または反応式 II で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

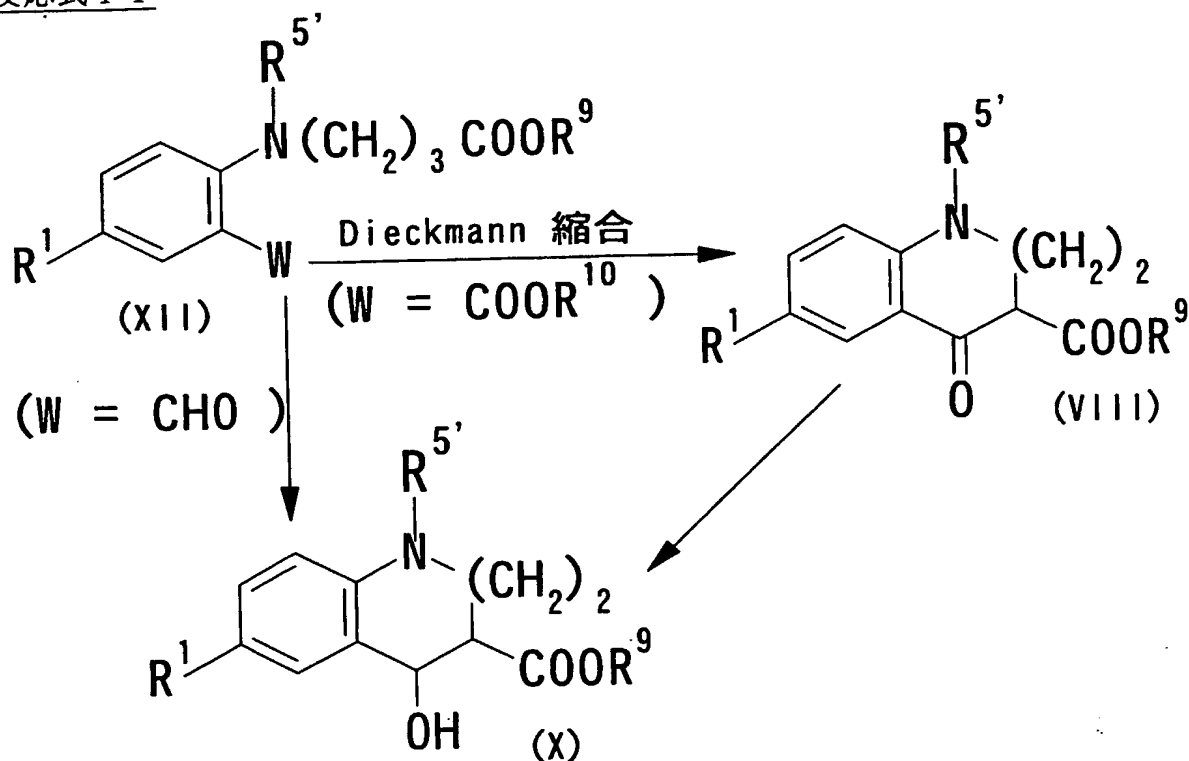
反応式 I

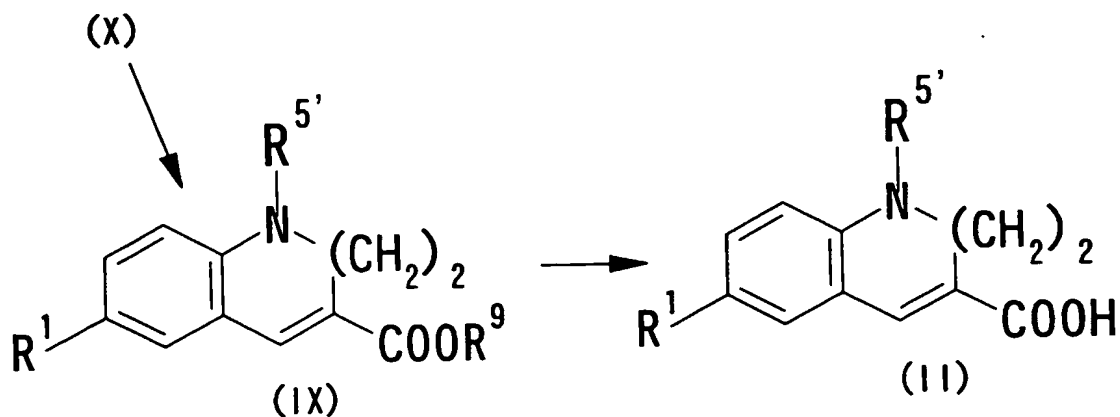


示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

- 5 本法では、まず式 (VI) で表される化合物をポリリン酸と共に加熱するか、あるいは化合物 (VI) を塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンまたは五塩化リン等で酸クロリドとした後、通常のフリーデル・クラフツ (Friedel-Crafts) 反応により環化して化合物 (VII) を製造する。ついで化合物 (VII) を塩基の存在下、炭酸エステルと反応させケトエステル (VIII) を製造する。化合物 (VIII) は、接触水素添加または水素化ホウ素ナトリウム等による還元反応により化合物 (IX) とする。化合物 (IX) は常法により脱水反応に付して化合物 (X) とする。化合物 (X) はエステル加水分解反応に付して、不飽和カルボン酸 (II) を製造することができる。
- 10

反応式 I I





[式中、 $R^{10}$ は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

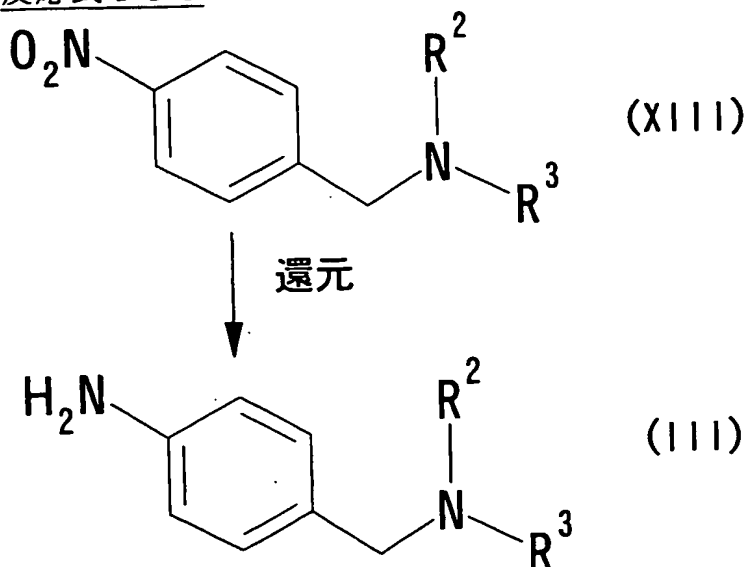
化合物 (XII) を Dieckmann (型) 縮合反応 (J. P. Schaefer and J. J. Bloomfield, Org. Reactions, 1967, 15, 1) に付し、化合物 (VIII) ないし化合物 (IX) を製造することができる。化合物 (VIII) ないし化合物 (IX) を反応式 I 記載の方法

5 に従って順次反応させることにより、不飽和カルボン酸化合物 (II) を製造することができる。

また、化合物 (III) も、公知の方法 (例えば、特開平 8-73476 号公報に記載の方法など) またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反

10 応式 III で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

#### 反応式 I I I



化合物 (XIII) の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、

金属による還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XIII) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物（水素トリフェニルスズ等）、ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約 $-20^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ 、とくに約 $0^{\circ}\text{C}$ ～約 $100^{\circ}\text{C}$ が好適であり、反応時間は、約1～約24時間程度である。

このようにして得られる化合物 (II) または (III) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、他の HIV の感染症の予防・治療剤（特に、AIDS の予防・治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、HIV の感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したも

のを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するための  
5   キット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、他  
10   のHIVの感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン(zidovudine)、ジダノシン(didanosine)、ザルシタビン(zalcitabine)、ラミブジン(lamivudine)、スタブジン(stavudine)、アバカビル(abacavir)、アデフォビル(adefovir)、アデフォビル ジピボキシル(adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシ  
15   ル(fozivudine tidoxil)などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン(nevirapine)、デラビルジン(delavirdine)、エファビレンツ(efavirenz)、ロピリド(loviride)、イムノカル(immunocal)、オルチプラズ(oltipraz)などの非核酸系逆転写酵素阻害剤（イムノカル(immunocal)、オルチプラズ(oltipraz)などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む）；サキナビル(saquinavir)、リトナビル(ritonavir)、インジナビル(indinavir)、ネル  
20   フィナビル(nelfinavir)、アムプレナビル(amprenavir)、パリナビル(palinavir)、ラシナビル(lasinavir)などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン(zidovudine)、ジダノシン(didanosine)、ザルシタビン(zalcitabine)、ラミブジン(lamivudine)、スタブジン(stavudine)などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネ  
25   ビラピン(nevirapine)、デラビルジン(delavirdine)などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル(saquinavir)、リトナビル(ritonavir)、インジナビル(indinavir)、ネルフィナビル(nelfinavir)などが好ましい。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性HIV-1のセカ



ンドレセプターであるCXCR4の拮抗剤（例、AMD-3100など）、HIV-1の表面抗原に対する抗体やHIV-1のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

5 本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、CCR5受容体（CCR）拮抗作用、とりわけ強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために使用される。本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

10 本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。

式（I）で表される化合物またはその塩の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50Kg）1人  
15 当たり活性成分〔式（I）で表される化合物またはその塩〕として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与する。

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤または  
20 プロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

25 代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン：100mg

ジダノシン：125～200mg

ザルシタピン：0.75mg

ラミブジン：150mg

スタブジン：30～40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

5 インジナビル：800mg

ネルフィナビル：750mg

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

10 ①成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10～300mgを、ジドブジン約50～200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約  
15 10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実験例、製剤例、参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明  
20 する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

## 25 実施例

### 実験例

#### （1）ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNAからPCR法でCCR5遺伝子のクローニングを行った。0.5ngの脾臓 cDNA（東洋紡、QUICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Samson

らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) しているCCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

WO 99/32100 の実験例 (1) に記載の配列番号: 1 [配列の長さ: 34 ;  
配列の型: 核酸; 鎖の数: 一本鎖; トポロジー: 直鎖状; 配列の種類: 他の核酸  
5 合成DNA] と

WO 99/32100 の実験例 (1) に記載の配列番号: 2 [配列の長さ: 34 ;  
配列の型: 核酸; 鎖の数: 一本鎖; トポロジー: 直鎖状; 配列の種類: 他の核酸  
合成DNA] を

各 25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を  
10 DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件:  
95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。そのPCR  
R 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 1.0 kb の DNA 断片を回収した後、  
Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニ  
ングした。

#### 15 (2) ヒトCCR5 発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素 XbaI (宝酒造) と BamHI (宝酒造) で  
消化した後、アガロースゲル電気泳動して約 1.0 kb の DNA 断片を回収した。  
そのDNA断片とXbaIとBamHIで消化した動物細胞用発現プラスミド pcDN  
A 3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連  
20 結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することで  
プラスミド pCKR5 を得た。

#### (3) ヒトCCR5 発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日  
本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 750 ml (ベクトンディキンソ  
25 ン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L E  
DTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテッ  
クオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。  
次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DN  
Aを細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに  $8 \times 10^6$  細胞と

10  $\mu\text{g}$  のヒトCCR5発現用プラスミド pCKR5を加え、電圧0.25kV、  
 キャパシタンス960  $\mu\text{F}$  下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を1  
 0%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥  
 がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を500  $\mu$   
 5 g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、  
 10<sup>4</sup> 細胞/mlとなるように希釈して96ウエルプレート（ベクトンディキンソ  
 ン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウエルプレート（ベクトンディキ  
 ンソン）で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、2  
 10 00pMの [<sup>125</sup>I]-RANTES（アマーシャム）をリガンドとして添加し  
 たアッセイバッファー（0.5%BSA, 20mM HEPES（和光純薬, pH7.  
 2）を含むハムF12培地）中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したP  
 BSで洗浄後、1M NaOHを50  $\mu\text{l}$ /ウエルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウン  
 ターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CCR5  
 15 /CHO株を選択した。

#### （4）CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウエルマイクロプレートに5×10<sup>4</sup> 細胞/ウエルでCCR5/CHO  
 株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物（1  $\mu\text{M}$ ）含んだ  
 アッセイバッファーを各ウエルに加え、リガンドである [<sup>125</sup>I]-RANT  
 20 ES（アマーシャム）を100pMになるように添加後、室温で40分間反応した。  
 次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、  
 200  $\mu\text{l}$  のマイクロシンチー20（パッカード）を各ウエルに加え、トップカ  
 ウント（パッカード）で放射活性を計測した。

前記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を表  
 25 1に示す。

表1

化合物番号	結合阻害率 (%)
1	93

	2	9 6
	1 4	9 6
	1 6	9 6
	1 7	9 9
5	1 9	1 0 0
	2 0	9 4
	2 3	9 7
	2 6	1 0 0
	2 7	1 0 0
10	3 3	9 8
	3 5	1 0 0
	3 9	9 8
	4 3	1 0 0
	4 5	1 0 0
15	4 9	1 0 0
	5 0	1 0 0
	5 8	9 9
	6 8	9 5
	6 9	1 0 0
20	7 1	1 0 0
	7 7	9 7
	7 9	1 0 0
	8 4	9 7
	8 5	1 0 0
25	9 8	1 0 0
	1 0 1	1 0 0
	1 0 2	1 0 0
	1 0 4	9 8
	<u>1 1 2</u>	<u>1 0 0</u>

## (5) MAGI-CCR5細胞へのHIV-1感染阻止効果

HIV-1 LTRの下流に $\beta$ -ガラクトシターゼ遺伝子を連結したプラスミドをCD4陽性のHeLa細胞に導入し、さらにヒトCCR5遺伝子を導入した形質転換細胞MAGI-CCR5を用いて、HIV-1感染の程度を $\beta$ -ガラクトシターゼ活性(5-ブプロモ-4-クロロ-3-インドリル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシドの分解による青色発色)を指標に判定した。具体的には、MAGI-CCR5細胞を10%血清含有DMEM培地で $5 \times 10^4$ /mlに調整し、200 $\mu$ lずつ96穴プレートの各ウェルに播種した。37℃で一夜培養後、培地を吸引除去して、1.6 $\mu$ Mの薬剤を含む上記培地100 $\mu$ lと300PFUのHIV-1 Ba-L株を含む上記培地100 $\mu$ lを添加し、37℃で2日間培養した。培地を吸引除去した後、細胞固定液(1%ホルムアルデヒド、0.2%グルタルアルデヒドを含むPBS)を200 $\mu$ l添加して室温で5分間放置後、PBSで2回洗浄した。染色液(4 $\mu$ M potassium ferrocyanide, 4 $\mu$ M potassium ferricyanide, 2 $\mu$ M  $MgCl_2$ , 0.4mg/ml X-galを含むPBS)を100 $\mu$ l添加して37℃で50分間放置後、PBSで2回洗浄した。顕微鏡で青色に発色した細胞数を数えてHIV-1感染細胞数とした。この方法でHIV-1感染阻害率を測定した結果を表2に示す。

表2

化合物番号	感染阻害率 (%)
1	85
14	91
16	94
17	94

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するCCR5拮抗剤(例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など)は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

## 製剤例

## 1. カプセル剤

- |   |                    |       |
|---|--------------------|-------|
|   | (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 40 mg |
|   | (2) ラクトース          | 70 mg |
| 5 | (3) 微結晶セルロース       | 9 mg  |
|   | (4) ステアリン酸マグネシウム   | 1 mg  |

1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 10 2. 錠剤

- |    |                    |        |
|----|--------------------|--------|
|    | (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 40 mg  |
|    | (2) ラクトース          | 58 mg  |
|    | (3) コーンスターチ        | 18 mg  |
|    | (4) 微結晶セルロース       | 3.5 mg |
| 15 | (5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.5 mg |

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 20 参考例 1

- 1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.18 g) を DMF (14 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.1 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (50 ml) に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.13 g)、トリエチルアミン (0.33 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール/ヘキ

サンから再結晶し、1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.16g)を無色結晶として得た。

5 mp 234-243°C.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.60-2.67(1H, m), 3.03(2H, t, J=5.4Hz), 3.21-3.26(4H, m), 3.37(2H, dt, J=2.8, 11.2Hz), 3.58(2H, s), 3.87-3.95(6H, m), 4.02-4.07(2H, m), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.6Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.47-7.59(7H, m), 7.69(1H, d, J=2.2Hz),  
10 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2953, 2845, 1667cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.39; H, 6.94; N, 9.65. Found C, 72.03; H, 6.65; N, 9.49.

#### 参考例 2

15 7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.2g)をDMF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.11ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(15ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.15  
20 g)、トリエチルアミン(0.41ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[ [N-  
25 メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.25g)を無色結晶として得た。

mp 211-215°C.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45(3H, t, J=6.9Hz), 1.59-1.75(4H, m), 2.21(3H, s),



2.60-2.68(1H, m), 3.04(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=2.8, 11.3\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.93(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.01-4.18(4H, m), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46-7.58(6H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s).

5 IR(KBr)  $\nu$ : 2940, 1667 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 72.96; H, 6.94; N, 7.73. Found C, 72.89; H, 6.91; N, 7.59.

### 参考例 3

- 7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.25g)をDMF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.12ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(25ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.16g)、トリエチルアミン(0.46ml)のTHF(4ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶し、7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.26g)を黄色結晶として得た。

mp 145-148°C.

- $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.50(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.62-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.61-2.70(1H, m), 3.04(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.38(2H, dt,  $J=3.0, 11.2\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.93(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.95-4.10(2H, m), 4.10-4.24(4H, m), 6.97(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(3H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49-7.59(4H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 2944, 1667 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.58; H, 7.10; N, 7.15. Found C, 71.40;

H, 7.00; N, 7.22.

#### 参考例 4

- 1-メタンスルホニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-  
1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.3 g) を DMF (10 ml)  
5 に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.15 ml) を加え、室温で30分間攪拌  
した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (50 ml) に懸濁し、4-[N-  
メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリ  
ン (0.19 g)、トリエチルアミン (0.5 ml) の THF (5 ml) 溶液中  
に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、  
10 水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/エ  
タノールから再結晶し、1-メタンスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-  
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-  
(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン  
15 -4-カルボキサミド (0.26 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 239-243°C.

- <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-1.77 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.60-2.70 (1H, m),  
2.89 (3H, s), 3.13 (2H, t-like), 3.21-3.26 (4H, m), 3.37 (2H, dt, J=2.6, 11.5 Hz),  
3.59 (2H, s), 3.87-3.91 (6H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz),  
20 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.66 (9H, m).

IR (KBr)  $\nu$ : 2951, 2847, 1661, 1609, 1520 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0.3H<sub>2</sub>O: C, 66.08; H, 6.75; N, 8.81. Found C, 66.06;  
H, 6.50; N, 8.55.

#### 参考例 5

- 25 7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1  
H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.13 g) を THF (12 ml)  
に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル (0.04 ml) と DMF (触媒量) を加え、  
室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に溶  
かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ

ノメチル] アニリン (0.08 g)、トリエチルアミン (0.14 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.16 g) を無色結晶として得た。mp 184-186°C.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.61-2.72 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=5.3Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.6, 11.2Hz), 3.59 (2H, s), 3.91 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48-7.68 (9H, m). IR (KBr) ν: 2946, 2843, 1661, 1609, 1518, 1495 cm<sup>-1</sup>.
- 15 Anal. calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 67.21; H, 6.67; N, 7.13. Found C, 67.25; H, 6.33; N, 7.05.

#### 参考例 6

- 1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.15 g) を DMF (8 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.07 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に懸濁し、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (0.12 g)、トリエチルアミン (0.26 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) を用いて精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、1-メトキシカルボニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラ

ン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-(4-モルホリノフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.14 g) を無色結晶として得た。

mp 193-197°C.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.57-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, br), 3.03 (2H, br), 3.20-3.23 (4H, m), 3.37 (2H, dt, J=3.0, 9.9Hz), 3.58 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.78 (2H, br), 3.87-3.92 (4H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=9.2Hz), 7.30-7.60 (10H, m).

IR(KBr) ν: 2957, 2855, 1701cm<sup>-1</sup>.

- 10 Anal. calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 70.38; H, 6.96; N, 9.12. Found C, 70.35; H, 6.81; N, 9.09.

#### 参考例 7

- 3, 4-ジエチルフェニルホウ酸 (264mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (406mg) を水: エタノール: トルエン (1: 1: 10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (162mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (39mg) を加え、アルゴン雰囲気下で13時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g, 酢酸エチル: エタノール=20: 1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(3, 4-ジエチルフェニル)-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (263mg, 55%) を黄色結晶として得た。
- 25

mp 127-129°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (3H, t, J=7.0Hz), 1.69-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.53-2.74 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.5Hz),

3.09 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=6.9, 2.1\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.41-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=9.1, 2.3\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, s).

IR (KBr) 1653, 1599, 1514, 1503, 1478, 1406, 1312, 1246, 1188, 1140, 1044  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 73.78; H, 7.61; N, 7.38. Found: C, 73.49; H, 7.54; N, 7.15.

#### 10 参考例 8

1 — [(4-メチルフェニル)スルホニル] — 7 — [4-(4-モルホリノ)フェニル] — 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (454mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 30.0ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で 6 2 時間攪拌した。1N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1 — [(4-メチルフェニル)スルホニル] — 7 — [4-(4-モルホリノ)フェニル] — 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸を白色結晶として得た。得られた 1 — [(4-メチルフェニル)スルホニル] — 7 — [4-(4-モルホリノ)フェニル] — 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸を DMF (15.0ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.15ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (10.0ml) に溶解させた。一方、4 — [[N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (296mg) にジクロロメタン (15.0ml) を加え、トリエチルアミン (0.88ml) を加えた。先に調製した酸クロリド溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから再結晶を行い、1 — [(4-メチルフェニル)スルホニル] — N — [4 — [[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチ

ル] フェニル] - 7 - [4 - (4 - モルホリノ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (359mg, 60%) を白色結晶として得た。

mp 258-262°C.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.53-2.74 (1H, m), 2.98 (2H, t, J=5.5Hz), 3.23 (4H, t, J=4.9Hz), 3.38 (2H, td, J=10.4, 3.2Hz), 3.58 (2H, s), 3.89 (4H, t, J=4.8Hz), 3.99 (2H, t, J=5.4Hz), 4.01-4.09 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz),  
10 7.50-7.65 (5H, m).

IR (KBr) 1663, 1609, 1605, 1518, 1495, 1345, 1308, 1233, 1159, 1121, 1090, 928, 816, 733, 671 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 69.49; H, 6.57; N, 7.91. Found: C, 69.27; H, 6.63; N, 7.92.

#### 15 参考例 9

- 1 - アセチル - 7 - [4 - (4 - モルホリノ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸 (365mg) を DMF (15.0ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.17ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (10.0ml) に溶解させた。一方、4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] アニリン二塩酸塩 (327mg) にジクロロメタン (15.0ml) を加え、トリエチルアミン (0.97ml) を加えた。先に調製した酸クロリド溶液を 0°C で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
25 (50g、酢酸エチル: エタノール = 9 : 1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、1 - アセチル - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - [4 - (4 - モルホリノ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (116mg, 21%) を淡黄色結晶として得た。

mp 141-145°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.87 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.61-2.78 (1H, m), 2.81-3.05 (3H, m), 3.24 (4H, t, J=4.7Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 2.7Hz), 3.60 (2H, s), 3.90 (4H, t, J=4.8Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.75-4.91 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.69 (8H, m).

IR (KBr) 1657, 1609, 1514, 1497, 1451, 1395, 1314, 1258, 1235 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (1.2H<sub>2</sub>O additive): C, 70.15; H, 7.26; N, 9.09.  
Found: C, 69.91; H, 7.05; N, 9.03.

#### 10 参考例 10

(4-ジエチルアミノ)フェニルホウ酸 (234mg) と 7-ブromo-1-メチルーN-[4-[[N-メチルーN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (391mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 15 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (268mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト 20 グラフィー (45g, 酢酸エチル:エタノール=20:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(4-ジエチルアミノフェニル)-1-メチルーN-[4-[[N-メチルーN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (145mg, 33%) を黄色結晶として得た。

25 mp 178-180°C. <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (6H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 2.95 (2H, t, J=4.5Hz), 3.07 (3H, s), 3.31-3.44 (4H, m), 3.39 (4H, q, J=7.1Hz), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 6.74 (2H, d, J=9.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.59 (8H, m).

IR (KBr) 2948, 1644, 1597, 1514, 1497, 1406, 1312, 1283, 1246, 1188, 1071, 810, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $0.1\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 75.80; H, 8.03; N, 10.10.  
Found: C, 75.51; H, 7.95; N, 10.10.

5 参考例 1 1

4-プロポキシフェニルホウ酸 (203mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-  
-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メ  
チル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボ  
ン酸アミド (455mg) を水: エタノール: トルエン (1: 1: 10, v/v, 18.0ml)  
10 に溶解させ、炭酸カリウム (312mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、  
室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (43mg)  
を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル  
で希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム  
で乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
15 - (30g, 酢酸エチル: エタノール: トリエチルアミン=100: 5: 1) で精製  
し、さらにエタノール/ヘキサンから再結晶を行うことにより 1-メチル-N-  
[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ]  
メチル] フェニル] -7-(4-プロポキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1  
H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (349mg, 69%) を黄色結晶とし  
20 て得た。

mp 149-151°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.76 (4H, m), 1.83  
(2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.53-2.73 (1H, m), 2.95 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ),  
3.07 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
25 4.01-4.07 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H,  
d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
1H (d) was concealed under 7.49, 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s).

IR (KBr) 2946, 1651, 1607, 1514, 1505, 1312, 1242, 1182, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $0.1\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 75.41; H, 7.67; N, 7.76.



Found: C, 75.30; H, 7.75; N, 7.82.

参考例 1 2

- 1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (433mg) を DMF (10.0ml) に懸濁させ、  
5 塩化チオニル (0.22ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、  
残渣へ THF (15.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (434mg) に  
THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (1.29ml) を加えた。先に調  
製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反  
10 応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから  
再結晶を行い、1-ホルミル-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシ  
15 アミド (554mg, 81%) を白色結晶として得た。

mp 207-209℃.

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.4Hz), 1.63-1.77 (4H, m), 1.85  
(2H, sextet, J=7.0Hz), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=4.8Hz),  
3.37 (2H, td, J=11.4, 3.1Hz), 3.57 (2H, s), 3.90-4.08 (6H, m), 7.00 (2H, d,  
20 J=9.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.47-7.54 (6H, m),  
7.57 (1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 8.56 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1609, 1522, 1497, 1360, 1314, 1252 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 73.75; H, 7.10; N, 7.59. Found: C, 73.48;  
H, 7.11; N, 7.50.

25 参考例 1 3

1-メチルスルホニル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (236mg) を THF (10.0ml) 及び  
触媒量の DMF に懸濁させ、オキサリルクロリド (0.13ml) を加え、室温で 1 時  
間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へ THF (10.0ml) を加えた。一方、4

- [ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン二塩酸塩 (207mg) へ THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.61ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g、酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン = 100 : 10 : 1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-(4-プロポキシフェニル) -2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (205mg, 58%) を白色結晶として得た。

mp 199-202°C.

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.4Hz), 1.63-1.79 (4H, m), 1.85 (2H, sextet, J=7.0Hz), 2.21 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=5.2Hz), 3.38 (2H, td, J=11.3, 3.2Hz), 3.58 (2H, s), 3.89-4.07 (6H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.47-7.67 (9H, m).

IR (KBr) 1653, 1609, 1518, 1493, 1341, 1314, 1248, 1154 cm<sup>-1</sup>.

- Anal. Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 67.64; H, 6.84; N, 6.96. Found: C, 67.37; H, 6.77; N, 6.89.

#### 参考例 14

- 7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル) -1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (182mg) を THF (10.0ml) 及び触媒量の DMF に懸濁させ、オキサリルクロリド (0.12ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に THF (10.0ml) を加えた。一方、4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン二塩酸塩 (158mg) に THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.47ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、

水、1 N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：1）で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、

5 7-（4-エトキシ-3-フルオロフェニル）-1-メチルスルホニル-N-〔4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド（140mg, 51%）を白色結晶として得た。

mp 199-202℃.

10 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=5.4Hz), 3.38 (2H, td, J=11.3, 2.9Hz), 3.57 (2H, s), 3.91 (2H, t, J=5.7Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=6.9Hz), 7.04 (1H, t, J=8.8Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.48-7.61 (7H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz).

15 IR (KBr) 1661, 1522, 1497, 1343, 1310, 1269, 1238, 1154, 1138 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (0.3H<sub>2</sub>O additive): C, 64.64; H, 6.35; N, 6.85.  
Found: C, 64.46; H, 6.41; N, 6.80.

#### 参考例 15

7-（4-エトキシ-3-フルオロフェニル）-1-ホルミル-2, 3-ジヒ

20 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸（398mg）をDMF（5.5ml）に溶解させ、塩化チオニル（0.20ml）を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へTHF（10.0ml）を加えた。一方、4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕アニリン二塩酸塩（394mg）にTHF（10.0ml）を加え、さらにトリエチルアミン（1.17ml）を

25 加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を0℃で滴下した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、1 N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから再結晶を行い、7-（4-エトキシ-3-フルオロフェニル）-1-ホルミル-N-〔4-〔〔N-メチル-N-

(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (453mg, 73%) を白色結晶として得た。

mp 193-196°C. <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.74 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=5.0Hz), 3.37 (2H, td, J=11.3, 3.1Hz), 3.58 (2H, s), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 7.05 (1H, t, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.37 (5H, m), 7.45 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz), 8.55 (1H, s).

10 IR (KBr) 1667, 1514, 1501, 1360, 1314, 1269, 1238 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 70.85; H, 6.52; N, 7.51. Found: C, 70.55; H, 6.54; N, 7.45.

#### 参考例 16

5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル (200g) のDMF (450ml) 溶液を氷冷下、60%水素化ナトリウム (25g) のDMF (50ml) 懸濁液中に滴下した。窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した後、ヨウ化ナトリウム (78g) と4-ブロモ酪酸エチル (82ml) を加え、窒素雰囲気下85°Cで24時間加熱攪拌した。カリウムt-ブトキシド (70g) を氷冷下加えた後、85°Cで1.5時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-5-ヒドロキシ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチル (メチル) (混合物) (153g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.31 (1.5H, t, J=7.1Hz), 2.29 (2H, t, J=6.4Hz), 2.40 (3H, s), 3.72 (1.5H, s), 4.08 (2H, t, J=6.4Hz), 4.17 (1H, q, J=7.1Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 11.83 (0.5H, s), 11.91 (0.5H, s).

#### 参考例 17

7-ブロモ-5-ヒドロキシ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベン

- 5      ゾアゼピン-4-カルボン酸エチル(メチル)(混合物)(32.4g)に酢酸(200ml)と濃硫酸(120ml)を加え、80℃で2.5時間加熱撹拌した。氷中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン(8.55g)を淡黄色結晶として得た。

mp 99-101℃.

- 10      <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.18(2H, quint, J=7.1Hz), 2.82(2H, t, J=7.2Hz), 3.25(2H, t, J=6.6Hz), 4.65(1H, br), 6.65(1H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.82(1H, d, J=2.2Hz).

IR(KBr) ν: 3364, 2955, 1661cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例18

- 15      7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン(7g)、ジメチルアミノピリジン(22g)をTHF(200ml)に溶かし、二炭酸ジ-t-ブチル(60g)を加え、1.5時間還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1Mクエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オンと7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-5-(t-ブトキシカルボニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピンの混合物(24.6g)を黄色オイルとして得た。

- 25      <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.43(4.5H, s), 1.49(9H, s), 2.15(1H, quint, J=6.8Hz), 2.76(2H, t, J=6.8Hz), 3.73(2H, t, J=6.8Hz), 5.97(0.5H, t, J=4.6Hz), 7.17(0.5H, br), 7.35(1H, br), 7.54-7.59(1H, m), 7.98(0.5H, d, J=2.6Hz).

#### 参考例19

7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オンと7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)

5 — 5 — (t-ブトキシカルボニルオキシ) — 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピンの混合物 (33.3 g) を炭酸ジメチル (400 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (23.0 g) を加え、窒素雰囲気下、2.5 時間還流した。氷水中に注ぎ、1 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン-4-カルボン酸メチル (23.8 g) を黄色オイルとして得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 (4.5H, s), 1.52 (4.5H, s), 2.43-2.55 (2H, m), 3.39-3.54 (0.5H, m), 3.72 (1.5H, s), 3.84 (1.5H, s), 3.89-4.04 (2H, m), 7.12 (0.5H, br), 7.42 (0.5H, br), 7.51 (0.5H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.58 (0.5H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.82 (0.5H, d, J=2.2Hz), 8.00 (0.5H, d, J=2.2Hz).

#### 参考例 20

- 15 7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン-4-カルボン酸メチル (7.2 g) を THF (150 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (0.7 g) を -40℃ で加えた。さらにメタノール (15 ml) を滴下し、-15℃ で 1 時間攪拌した。1 M クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
- 20 無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣を THF (150 ml) に溶かし、トリエチルアミン (7.5 ml) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル (2.1 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌後、DBU (13.5 ml) を室温で滴下し、混合物を 90℃、10 分間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水
- 25 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (5.18 g) を無色結晶として得た。

mp 144-145℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47 (9H, s), 2.89 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, br), 3.83 (3H, s), 7.27 (1H, br), 7.39 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.54–7.55 (2H, m).

IR (KBr)  $\nu$ : 2978, 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ : C, 53.42; H, 5.27; N, 3.66. Found C, 53.58; H, 5.12; N, 3.52.

#### 参考例 2 1

7-ブロモ-1-( $t$ -ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1 $H$ -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.5 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、6 N 塩酸 (2 ml) を加え、80 $^{\circ}\text{C}$ 、2時間加熱攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1 $H$ -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g) を黄色結晶として得た。

mp 143–145 $^{\circ}\text{C}$ .

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.85 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 4.62 (1H, br), 6.49 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$ : 3384, 2949, 1694  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : C, 51.09; H, 4.29; N, 4.96. Found C, 51.17; H, 4.32; N, 4.97.

#### 参考例 2 2

25 ぎ酸 (0.4 ml) を無水酢酸 (0.84 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50 $^{\circ}\text{C}$ で2時間加熱攪拌した。THF (5 ml) を加え、氷冷下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1 $H$ -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g) のTHF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1 $H$ -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.07 g) を無色結晶として得た。

mp 175-176°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.93 (2H, t, J=5.3Hz), 3.80 (2H, t, J=5.3Hz), 3.83 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 8.46 (1H, s).

5 IR(KBr) ν: 2951, 1713, 1680cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>: C, 50.34; H, 3.90; N, 4.52. Found C, 50.43; H, 3.75; N, 4.45.

### 参考例 2 3

- 7-プロモ-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.51g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (3.51g)、炭酸カリウム (3.75g) に水 (20ml)、エタノール (20ml)、トルエン (100ml) の混合液を加え、アルゴン雰囲気下、室温で40分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.52g) を加え、アルゴン雰囲気下で12時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.64g) を淡黄色結晶として得た。

20 mp 178-181°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.95 (2H, t, J=5.1Hz), 3.23 (4H, t, J=4.9Hz), 3.82-3.92 (6H, m), 3.84 (3H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2Hz), 7.76 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2951, 2830, 1709, 1674cm<sup>-1</sup>.

25 参考例 2 4

1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.54g) をメタノール (250ml)、THF (250ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (90ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢



酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、  
1-ホルミル-7-(4-ホルキノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-  
-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (3.30 g) を無色結晶として得た。

mp 247-257°C (dec.).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.75 (2H, t-like), 3.14-3.19 (4H, m), 3.70-3.78 (6H, m),  
7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.62-7.71 (4H, m), 7.87 (1H, s),  
8.51 (1H, s).

IR (KBr) ν: 1671 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.7H<sub>2</sub>O: C, 67.57; H, 6.03; N, 7.16. Found C, 67.48;

- 10 H, 5.74; N, 6.98.

#### 参考例 25

- 7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-  
ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2.0 g)、4-ホルキノフェニル  
ほう酸 (1.2 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (15 ml)、エタノール (15  
15 ml)、トルエン (100 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で20分間  
攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.24 g) を  
加え、アルゴン雰囲気下で12時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、  
飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、  
20 1-(t-ブトキシカルボニル)-7-(4-ホルキノフェニル)-2,3-  
ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2.0 g) を淡  
黄色結晶として得た。

mp 183-185°C.

- <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.49 (9H, s), 2.90 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.19-3.24 (4H, m),  
25 3.69 (2H, br), 3.83 (3H, s), 3.87-3.91 (4H, m), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (2H,  
br), 7.52 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2973, 1705 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03. Found C, 69.57; H,  
6.76; N, 5.76.

## 参考例 2 6

1- (t-ブトキシカルボニル) - 7- (4-モルホリノフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2.0 g) を酢酸エチル (100 ml) に溶かし、6 N 塩酸 (40 ml) を加え、80℃、30  
5 分間加熱撹拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7- (4-モルホリノフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.46 g) を黄色結晶として得た。

10 mp 175-182℃ (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.89 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.17-3.22 (4H, m), 3.41 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.87-3.91 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3378, 2953, 1694 cm<sup>-1</sup>.

15 Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 71.80; H, 6.68; N, 7.61. Found C, 71.51; H, 6.72; N, 7.47.

## 参考例 2 7

ギ酸 (0.1 ml) を無水酢酸 (0.2 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱撹拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7- (4-モ  
20 ルホリノフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) の THF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で1.5時間撹拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ホルミル-7- (4-モルホリノフェニル) -  
25 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を淡黄色結晶として得た。

## 参考例 2 8

7-ブロモ-1- (t-ブトキシカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g)、4-エトキシフェニルほ

う酸 (0.5 g)、1 M炭酸カリウム水溶液 (8 ml)、エタノール (8 ml)、トルエン (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗淨、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.1 g) を無色結晶として得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.38-1.49 (12H, m), 2.91 (2H, t, J=5.3Hz), 3.68 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, 4).  
IR(KBr) ν: 2980, 1705cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 29

- 15 1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.1 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、6 N塩酸 (10 ml) を加え、80℃、40分間加熱攪拌した。1 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.78 g) を黄色結晶として得た。

mp 157-158℃.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 2.88 (2H, t, J=4.6Hz), 3.40 (2H, t, J=4.6Hz), 3.81 (3H, s), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 6.94 (2H, d, J=9.2Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 7.41-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, s).  
IR(KBr) ν: 3380, 2980, 2948, 1699cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 30

ギ酸 (0.09 ml) を無水酢酸 (0.18 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気

下、50℃で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) のTHF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で4時間攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.24 g) を無色結晶として得た。

mp 133-135℃.

10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.95 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.82-3.88 (5H, m), 4.09 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.75 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2980, 2948, 1709, 1678 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 3 1

15 7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.24 g) をメタノール (25 ml)、THF (30 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.23 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 224-226℃.

25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.97 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.88 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.10 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.56 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2982, 1669, 1682 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>·0.4H<sub>2</sub>O: C, 69.71; H, 5.79; N, 4.06. Found C, 69.80;

H, 6.00; N, 3.80.

### 参考例 3 2

7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.0 g)、4-(2-エトキシエトキシ)フェニルほう酸(0.6 g)、1*M*炭酸カリウム水溶液(8 ml)、エタノール(8 ml)、トルエン(50 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で20分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.12 g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.1 g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26(3H, t, *J*=7.1Hz), 1.49(9H, s), 2.91(2H, t, *J*=4.8Hz), 3.63(2H, q, *J*=7.1Hz), 3.68(2H, br), 3.83(2H, t, *J*=4.9Hz), 3.83(3H, s), 4.17(2H, t, *J*=4.9Hz), 7.00(2H, d, *J*=8.8Hz), 7.47-7.53(4H, m), 7.58(1H, s), 7.73(1H, s).

IR(neat)  $\nu$ : 2976, 1705cm<sup>-1</sup>.

### 参考例 3 3

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.1 g)を酢酸エチル(50 ml)に溶かし、6*N*塩酸(20 ml)を加え、80℃、45分間加熱攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.7 g)を黄色結晶として得た。

mp 102-108℃.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26(3H, t, *J*=7.0Hz), 2.88(2H, t, *J*=4.7Hz), 3.40(2H,

t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.82 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=2.2$ ,  $8.5\text{Hz}$ ), 7.42-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3370, 2976, 2946, 2870,  $1698\text{cm}^{-1}$ .

- 5 Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81. Found C, 71.88; H, 6.79; N, 3.78.

#### 参考例 3 4

- 10 ぎ酸 (0.13 ml) を無水酢酸 (0.25 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、 $50^\circ\text{C}$  で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) のTHF (10 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp  $138-142^\circ\text{C}$ .

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.81-3.88 (7H, m), 4.19 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.48-7.59 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2872, 1709,  $1678\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found C, 69.88; H, 6.43; N, 3.49.

#### 参考例 3 5

- 25 7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.19g)を無色結晶として得た。

mp 190-192°C.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.27(3H, t, J=7.0Hz), 2.97(2H, t, J=4.4Hz), 3.64(2H, q, J=7.0Hz), 3.81-3.90(4H, m), 4.19(2H, t, J=5.0Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.59(1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.69(1H, d, J=2.2Hz), 7.85(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr) ν: 2936, 2872, 1682, 1671cm<sup>-1</sup>.

- 10 Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Found C, 69.00; H, 6.31; N, 3.56.

#### 参考例 36

- 7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(20g)、4-(2-エトキシエトキシ)フェニルほう酸  
15 (14.9g)、1M炭酸カリウム水溶液(130ml)、エタノール(130ml)、トルエン(1000ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3g)を加え、アルゴン雰囲気下で15時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を  
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(25.2g)を無色結晶として得た。

#### 参考例 37

- 25 7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.0g)、4-(3-エトキシプロポキシ)フェニルほう酸(0.62g)、1M炭酸カリウム水溶液(8ml)、エタノール(8ml)、トルエン(50ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.

1.2 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.2 g）を無色結晶として得た。

mp 125-128°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.49 (9H, s), 2.02-2.14 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=4.2Hz), 3.51 (2H, q, J=7.0Hz), 3.62 (2H, t, J=6.3Hz), 3.65 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.55 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2976, 2948, 2872, 1705 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 38

1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.2 g）を酢酸エチル（50 ml）に溶かし、6*N*塩酸（10 ml）を加え、80°C、30分間加熱攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.8 g）を黄色結晶として得た。

mp 99-102°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.01-2.13 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=4.7Hz), 3.41 (2H, t, J=4.7Hz), 3.51 (2H, q, J=7.0Hz), 3.62 (2H, t, J=6.2Hz), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.2Hz), 4.78 (1H, br), 6.67 (1H, d, J=8.5Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3374, 2949, 2868, 1699 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67. Found C, 72.24; H, 7.04;



N, 3.67.

### 参考例 39

5      ぎ酸 (0.11 ml) を無水酢酸 (0.22 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気  
下、50℃で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-[4-  
- (3-エトキシプロポキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベン  
ゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.35 g) のTHF (15 ml) 溶液を  
滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出し  
10      た。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
グネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4- (3-エトキシプロポ  
キシ) フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピ  
ン-4-カルボン酸メチル (0.36 g) を無色結晶として得た。

mp 112-113℃.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=4.8Hz), 3.52 (2H, q, J=7.0Hz), 3.63 (2H, t, J=6.3Hz), 3.84 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=4.8Hz), 4.13 (2H, t, J=6.3Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.17 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.68 (1H, d, J=2.2Hz), 7.75 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr)    ν: 2951, 2872, 1709, 1678 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 69.78; H, 6.69; N, 3.39. Found C, 69.98;  
20      H, 6.79; N, 3.28.

### 参考例 40

7-[4- (3-エトキシプロポキシ) フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) をメ  
タノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水  
25      溶液 (8 ml) を加え、50℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、  
1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4- (3-エトキシプロ  
ポキシ) フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾア  
ゼピン-4-カルボン酸 (0.3 g) を無色結晶として得た。

mp 179-181°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=5.5Hz), 3.52 (2H, q, J=7.1Hz), 3.63 (2H, t, J=6.3Hz), 3.88 (2H, t, J=5.5Hz), 4.13 (2H, t, J=6.0Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 7.85 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3036, 2870, 1682cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found C, 69.64; H, 6.32; N, 3.55.

#### 10 参考例 4 1

7-ブromo-1-(4-tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-1-benzopyrrolidin-4-carboxylic acid (1.0 g), 3,4-dietoxycyclohexanecarboxylic acid (0.63 g), 1M carbonic acid potassium water solution (8 ml), ethanol (8 ml), toluene (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.12 g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-(4-tert-butoxycarbonyl)-7-(3,4-dietoxycyclohexyl)-2,3-dihydro-1H-1-benzopyrrolidin-4-carboxylic acid (1.3 g) を無色結晶として得た。

mp 168-173°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45-1.53 (15H, m), 2.90 (2H, t, J=5.0Hz), 3.68 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.09-4.23 (4H, m), 6.95 (1H, d, J=9.2Hz), 7.09-7.14 (2H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.74 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2980, 1705cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>: C, 69.36; H, 7.11; N, 3.00. Found C, 69.17; H, 7.11; N, 2.93.

#### 参考例 4 2

- 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.3 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、6 N 塩酸 (10 ml) を加え、80℃、1 時間加熱撹拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.7 g) を黄色結晶として得た。

mp 159-164℃.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.43-1.52 (6H, m), 2.89 (2H, t, J=4.8Hz), 3.41 (2H, t, J=4.8Hz), 3.81 (3H, s), 4.08-4.22 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, d, J=9.2Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.45 (1H, d, J=2.2Hz), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3391, 2980, 1688 cm<sup>-1</sup>.

- 15 Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 71.21; H, 6.90; N, 3.77. Found C, 71.23; H, 6.88; N, 3.67.

#### 参考例 43

- ギ酸 (0.11 ml) を無水酢酸 (0.22 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱撹拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.35 g) の THF (20 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩撹拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.35 g) を無色結晶として得た。

mp 152-153℃.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45-1.54 (6H, m), 2.95 (2H, t, J=5.3Hz), 3.82-3.88 (5H, m), 4.10-4.24 (4H, m), 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 7.11-7.19 (3H, m), 7.56 (1H, dd,

$J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 8.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1709, 1678 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.23; H, 6.42; N, 3.51. Found C, 69.39; H, 6.39; N, 3.48.

#### 5 参考例 4 4

- 7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.33g)をメタノール(25ml)、THF(25ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.32g)を無色結晶として得た。

mp 228-233°C(dec.).

- 15  $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.50(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.97(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.88(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.11-4.24(4H, m), 6.97(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(3H, m), 7.59(1H, dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1682, 1669 $\text{cm}^{-1}$ .

- 20 Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Found C, 69.31; H, 6.23; N, 3.60.

#### 参考例 4 5

- 7-ブロモ-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.25g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸(0.23g)、1M炭酸カリウム水溶液(2.5ml)、エタノール(2.5ml)、トルエン(25ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、7-〔4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル〕-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.23g）を無色オイルとして得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=5.0Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.79-3.87 (7H, m), 4.18 (2H, t, J=5.0Hz), 7.02 (2H, d, J=9.2Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48-7.58 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.2Hz), 7.75 (1H, s), 8.53 (1H, s).  
IR (neat) ν: 2938, 2870, 1713, 1682 cm<sup>-1</sup>.

#### 10 参考例 4 6

- 7-〔4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル〕-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.23g）をメタノール（25ml）、THF（25ml）に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液（5ml）を加え、55℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-〔4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル〕-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.24g）を無色アモルファスとして得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.27-1.45 (2H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=4.9Hz), 3.57 (2H, t, J=6.8Hz), 3.80-3.90 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=4.9Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 7.85 (1H, s), 8.55 (1H, s).  
IR (KBr) ν: 2955, 2934, 2867, 1682, 1669 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 4 7

- 25 7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.2g）、4-〔N-（2-エトキシエチル）-N-メチルアミノ〕フェニルほう酸（0.17g）、炭酸カリウム（0.2g）、水（1.1ml）、エタノール（1.1ml）、トルエン（10.7ml）の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス（トリフェニルホスフィ

ン) パラジウム (0.03 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.22 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.91-2.97 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.52 (2H, q, J=7.0Hz), 3.58-3.63 (4H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 7.75 (1H, s), 8.52 (1H, s).

IR (KBr) ν: 1707, 1678, 1610, 1503, 1358, 1261, 1234, 1196 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 48

7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.22 g) をメタノール (6.6 ml)、THF (4.4 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.18 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (3H, t, J=7.4Hz), 2.68-2.81 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.26-3.38 (2H, m), 3.44 (2H, q, J=7.0Hz), 3.54 (3H, s), 3.68-3.73 (2H, m), 6.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.73 (4H, m), 7.86 (1H, s), 8.52 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2975, 2876, 1678, 1611, 1503, 1312, 1431, 1292, 1273, 1194, 1117, 810 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 49

- 7-ブロモ-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g)、4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニルほう酸 (0.46 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (3.2 ml)、エタノール (3.2 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン
- 5 雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.03 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチル
- 10 アミノ]フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) を緑色アモルファスとして得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.17-1.26 (6H, m), 2.94 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.42-3.64 (8H, m), 3.82-3.87 (5H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=2.1, 8.1\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s),
- 15 8.51 (1H, s).
- IR(KBr)  $\nu$ : 2973, 2868, 1709, 1678 $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 50

- 7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メ
- 20 チル (0.23 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,
- 25 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を淡緑色結晶として得た。

mp 182-184 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.17-1.30 (6H, m), 2.97 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.43-3.65 (8H, m), 3.87 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.79 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (2H,

d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2973, 2872,  $1682\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 5 1

- 5 7-ブロモ-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g)、4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル) アミノ] フェニルほう酸 (0.3 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル) アミノ] フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を緑色オイルとして得た。
- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.59-1.66(2H, m), 2.94(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.39-3.64(8H, m), 3.82-3.87(5H, m), 6.78(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.52(1H, s).
- 15 IR(neat)  $\nu$ : 2942, 2867, 1709,  $1682\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 5 2

- 7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル) アミノ] フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、
- 25 1N水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル) アミノ] フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2



9 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 169-171°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.56-1.66 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=5.0Hz), 3.39-3.62 (8H, m), 3.87 (2H, t, J=5.0Hz),  
5 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.84 (1H, s), 8.54 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2967, 2870, 1680cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 5 3

7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.7 g)、ピリジン (1.2 ml) を THF (50 ml) に溶かし、メタンスルホン酸無水物 (1.5 g) を加え、窒素雰囲気下、50°C、3時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-メタンスルホニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 224-226°C (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.78 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=5.0Hz), 3.21-3.26 (4H, m),  
20 3.85-3.92 (9H, m), 6.99 (2H, d, J=9.2Hz), 7.50-7.58 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.80 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2953, 1709cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 5 4

1-メタンスルホニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g) をメタノール (100 ml)、THF (100 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を追加し、60°C、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、1-メタンスルホニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.36g)を淡黄色結晶として得た。

mp 264-275°C(dec.).

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) 2.79(3H, s), 3.02(2H, t, J=5.1Hz), 3.21-3.26(4H, m), 3.84-3.92(6H, m), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.58(3H, m), 7.64-7.68(2H, m), 7.83(1H, s).

IR(KBr) ν: 2969, 2832, 1671cm<sup>-1</sup>.

- Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 61.66; H, 5.65; N, 6.54. Found C, 61.48; H, 5.81; N, 6.25.
- 10

#### 参考例55

- 7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.25g)、ピリジン(0.6ml)をTHF(25ml)に溶かし、メタンスルホン酸無水物(0.67g)を加え、窒素雰囲気下、40°C、一晚加熱攪拌した。メタンスルホン酸無水物(0.13g)を追加し、40°C、4時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.14g)を淡黄色結晶として得た。
- 15
- 20

mp 175-181°C.

- <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45(3H, t, J=7.1Hz), 2.78(3H, s), 3.05(2H, t, J=4.9Hz), 3.84-3.89(5H, m), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.57(3H, m), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, s).
- 25

IR(KBr) ν: 2984, 1711cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例56

7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.14g)をメタノール(2

5 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1 N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7- (4-エトキシフェニル) -1-メタンスルホニル-  
5 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.13 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 237-242°C (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 (3H, t, J=7.0Hz), 2.81 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.9Hz),  
3.89 (2H, t, J=5.9Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H,  
10 d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2984, 1669cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 57

7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-  
15 -ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g)、ピリジン (0.5 ml) をTHF (30 ml) に溶かし、メタンスルホン酸無水物 (0.6 g) を加え、窒素雰囲気下、50°C、一晩加熱攪拌した。メタンスルホン酸無水物 (0.1 g) を追加し、50°C、2時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] -1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.13 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 143-146°C.

25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 2.78 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=5.2Hz), 3.63 (2H, q, J=6.9Hz), 3.81-3.89 (7H, m), 4.19 (2H, t, J=4.9Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.57 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2932, 2872, 1709cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 5 8

- 7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] -1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.13 g) をメタノール (20 ml)、THF (20 ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1 N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] -1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.12 g) を淡黄色結晶として得た。
- 10 mp 222-225°C.
- <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 2.81 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.1Hz), 3.63 (2H, q, J=7.1Hz), 3.81-3.91 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=4.8Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.64 (1H, d, J=2.2Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.90 (1H, s).
- 15 IR (KBr) ν: 2978, 2872, 1694, 1669 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 5 9

- 7- [4- (3-エトキシプロポキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g)、ピリジン (0.75 ml) をTHF (35 ml) に溶かし、メタンスルホン酸無水物 (0.92 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メタンスルホン酸無水物 (0.25 g) を追加し、50°C、一晩加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7- [4- (3-エトキシプロポキシ) フェニル] -1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.26 g) を淡黄色結晶として得た。
- 25

mp 127-129°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 2.02-2.15 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=5.5Hz), 3.51 (2H, q, J=7.0Hz), 3.62 (2H, t, J=6.2Hz), 3.85 (3H,

s), 3.86 (2H, t, J=5.5Hz), 4.12 (2H, t, J=6.2Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=2.2Hz), 7.67 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2872, 1711  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5 参考例 6 0

- 7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.22 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.23 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 210-212°C.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.5Hz), 3.52 (2H, q, J=7.2Hz), 3.63 (2H, t, J=6.0Hz), 3.89 (2H, t, J=5.5Hz), 4.13 (2H, t, J=6.2Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=1.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, s).

- 20 IR(KBr)  $\nu$ : 3036, 2870, 1671  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ : C, 62.00; H, 6.11; N, 3.14. Found C, 62.17; H, 5.99; N, 3.17.

#### 参考例 6 1

- 7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン (0.68 g) を炭酸ジメチル (15 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (0.92 g) を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷水中に注ぎ、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、淡黄色オイル (0.88 g) を得た。

- THF (30 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g) を  $-40^{\circ}\text{C}$  で加えた。さらにメタノール (3 ml) を滴下し、 $-15^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をTHF (25 ml) に溶かし、5 トリエチルアミン (0.7 ml) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.6 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌後、DBU (2.5 ml) を室温で滴下し、30分間還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、10 7-ブロモ-1-メトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を無色結晶として得た。

mp  $135-136^{\circ}\text{C}$ .

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.92 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, br), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.26 (1H, br), 7.42 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.56-7.57 (2H, m). 15

IR (KBr)  $\nu$ : 2951,  $1713\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ : C, 49.43; H, 4.15; N, 4.12. Found C, 49.53; H, 4.08; N, 4.06.

#### 参考例 6 2

- 20 7-ブロモ-1-メトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (0.22 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、25 1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 216-220°C (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.94 (2H, t, J=5.4Hz), 3.20-3.25 (4H, m), 3.75 (2H, br), 3.76 (3H, br), 3.83 (3H, s), 3.87-3.92 (4H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.39 (1H, br), 7.50-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.73 (1H, s).

5 IR (KBr) ν: 2953, 1713cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 67.65; H, 6.25; N, 6.57. Found C, 67.50; H, 6.10; N, 6.58.

### 参考例 6 3

10 1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31g) をメタノール (40ml)、THF (60ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を追加し、室温で一晩攪拌した。濃縮し、1N塩酸で中和した。析出した結晶をろ取、水洗し、1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.29g) を無色結晶として得た。

mp 274-279°C (dec.).

20 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.78 (2H, t-like), 3.16-3.18 (4H, m), 3.60 (2H, br), 3.66 (3H, s), 3.75-3.77 (4H, m), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.69 (4H, m), 7.79 (1H, s), 12.65 (1H, br).

IR (KBr) ν: 2969, 1705, 1678cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 66.17; H, 6.04; N, 6.71. Found C, 66.15; H, 5.74; N, 6.68.

### 参考例 6 4

25 4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)アミノ酪酸エチル (3.16g) 及びトシルクロリド (2.88g) をピリジン (10.0ml) に溶解させ、その混合物を 50°C で 62 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150g、ヘキサン: 酢酸エ

チル＝6：1→4：1）で精製し、4－（4－ブロモ－2－ホルミルフェニル）－4－〔（4－メチルフェニル）スルホニル〕アミノ酪酸エチル（1.47g、31%）を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 1.77 (2H, quint, J=7.2Hz),  
5 2.35 (2H, t, J=7.1Hz), 2.45 (3H, s), 3.27-3.38 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m),  
4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 6.60 (1H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44  
(2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.15 (1H, d, J=2.6Hz), 10.35  
(1H, s).

IR (KBr) 1732, 1694, 1474, 1377, 1350, 1184, 1163, 723, 655, 579 cm<sup>-1</sup>.

#### 10 参考例 6 5

4－（4－ブロモ－2－ホルミルフェニル）－4－〔（4－メチルフェニル）スルホニル〕アミノ酪酸エチル（1456mg）をt－ブタノール及びトルエンの混合溶媒（1:10、v/v、66.0ml）に溶解させ、室温でt－ブトキシカリウム（384mg）を加えた。その混合物を100℃で1時間攪拌した。1N塩酸を加えて、弱酸性  
15 溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（75g、ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、  
7－ブロモ－1－〔（4－メチルフェニル）スルホニル〕－2, 3－ジヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－4－カルボン酸エチル（413mg、30%）を黄色アモル  
20 ファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.35 (3H, s), 2.86 (2H, td, J=5.8, 1.4Hz), 3.87 (2H, t, J=6.1Hz), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.39-7.55 (5H, m).

IR (KBr) 1709, 1485, 1350, 1246, 1194, 1163, 1090, 710, 696, 611 cm<sup>-1</sup>.

#### 25 参考例 6 6

4－（4－ホルホリノ）フェニルホウ酸（278mg）と7－ブロモ－1－〔（4－メチルフェニル）スルホニル〕－2, 3－ジヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－4－カルボン酸エチル（403mg）を水：エタノール：トルエン（1：1：10、v/v、18.0ml）に溶解させ、炭酸カリウム（297mg）を加えた。この混合物をアル



ゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (41mg) を加え、アルゴン雰囲気下で13時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g、ヘキサン：酢酸エチル=4:1→3:1) で精製し、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (460mg、96%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 2.34 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=5.3Hz), 3.23 (4H, t, J=4.9Hz), 3.90 (4H, t, J=4.8Hz), 3.90-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.12 (2H, d, J=8.2Hz), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.68 (3H, m).

IR (KBr) 1705, 1609, 1493, 1348, 1233, 1161, 1123, 1092, 932, 818, 671 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 67

7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (369mg) をTHF (10.0ml) に溶解させ、ピリジン (0.11ml) 及びアセチルクロリド (0.086ml) をそれぞれ室温及び0℃で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1-アセチル-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (400mg、97%) を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (3H, s), 2.74-3.19 (3H, m), 3.24 (4H, t, J=4.8Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (4H, t, J=4.8Hz), 4.73-4.85 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, d, J=8.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1659, 1609, 1497, 1389, 1233, 1123 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 68

1-アセチル-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ

- 5 ー1Hー1ーベンズアゼピンー4ーカルボン酸メチル (394mg) をTHF及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 10.0ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で12時間撹拌した。1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1ーアセチルー7ー[4ー(4ーモルホリノ)フェニル]ー2,3ージヒドロー1Hー1ーベンズアゼピンー4ーカルボン酸 (372mg, 98%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.95 (3H, s), 2.75 (3H, br), 3.17 (4H, t, J=4.7Hz), 3.76 (4H, t, J=4.8Hz), 4.54 (1H, br), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=8.2Hz), 7.63-7.72 (4H, m), 7.88 (1H, s).

#### 参考例69

- 15 アントラニル酸メチル (247.8g, 1.30mol) をTHF (500ml) に溶解させ、ピリジン (205.7g, 2.60ml) とトシルクロリド (260.2g, 1.37mol) を室温でそれぞれ加え、14.5時間 (終夜) 撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、抽出し、有機層を1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチル、IPE (イソプロピルエーテル) で洗浄し、白色結晶としてNートシルアントラニル酸メチル (348.0g) を得た。母液を同様に処理をしてNートシルアントラニル酸メチル (32.4g) を得た。収量 380.4g (96%)。

20 mp 111-112°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.03 (1H, td, J=7.6, 1.7Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.45 (1H, td, J=7.9, 1.5Hz), 7.67-7.78 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 10.63 (1H, brs).

IR (KBr) 3173, 1688, 1493, 1260, 1161, 1090, 567 cm<sup>-1</sup>.

#### 25 参考例70

Nートシルアントラニル酸メチル (100g, 328mmol) 及び酢酸ナトリウム (29.6g, 361mmol) を85%酢酸溶液 (1000ml) で懸濁させ、室温で臭素 (21.0ml, 408mmol) の85%酢酸溶液 (100ml) を滴下した。混合物を70°Cで2時間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム5水和物を室温で加え、過剰の臭素を還元した。減圧下濃縮し、

水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をIPEで洗浄し、白色結晶として5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル(116.6g)を得た。母液を同様に処理して5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル(6.9g)を得た。収量123.5g(98%)。

mp 123-124°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.38 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.24 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.61 (1H, d, J=8.6Hz), 7.73 (2H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=2.2Hz), 10.52 (1H, brs).

#### 10 参考例 7 1

4-プロポキシフェニルホウ酸(746mg)と7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(1320mg)を水:エタノール:トルエン(1:1:10、v/v、42.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(1145mg)を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(160mg)を加え、アルゴン雰囲気下で14.5時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75g、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、1-(t-ブトキシカルボニル)-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを黄色アモルファスとして得た。得られた1-(t-ブトキシカルボニル)-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを酢酸エチル(80ml)に溶解させ、6N塩酸(20ml)を室温に加え、その混合物を100°Cで30分間攪拌した。1N水酸化ナトリウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メ

チル (947mg) を黄色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、目的物 (147mg) を得た。収量 1094mg (94%)。

mp 134-137°C.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 1.83 (2H, sextet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.90-6.98 (2H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.2Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) 3384, 2963, 1698, 1609, 1499, 1269, 1242, 1209, 1177, 818  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $^1$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 74.36; H, 6.89; N, 4.13.  
Found: C, 74.31; H, 6.81; N, 4.10.

#### 参考例 7 2

- ギ酸 (0.32ml) を無水酢酸 (0.65ml) に 0°C で加え、60°C で 2 時間攪拌した。  
15 空冷した後、THF (10ml) で希釈した。7- (4-プロポキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (520mg) を THF (10ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に 0°C で滴下した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、  
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7- (4-プロポキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (563mg) を白色結晶として得た。

- mp 151.5-153°C.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.85 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 3.85 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.98-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.2$ , 2.2Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1678, 1497, 1358, 1236, 1192, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{23}NO_4$ : C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Found: C, 72.35; H, 6.45; N, 3.83.

### 参考例 7 3

- 7- (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
5 ピン-4-カルボン酸メチル (431mg) を THF (15.0ml) に溶解させ、ピリジン  
(1.0ml) を加え、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (1.11g)  
を室温に加えた。混合物を 50℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル  
で希釈し、水、1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチルで洗  
10 浄し、1-メチルスルホニル-7- (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒ  
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (238mg) を白色結晶と  
して得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、ヘ  
キサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、目的物を得た。得られた1-メチルス  
ルホニル-7- (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベ  
15 ンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを合わせ、THF 及びエタノールの混合溶  
媒 (1:1、v/v、40ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (14.0ml) を加  
え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱  
酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞ  
れ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた  
20 結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し1-メチルスルホニル-7- (4-プロポ  
キシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン  
酸 (273mg、53%) を白色結晶として得た。

mp 261-263℃ (dec.).

- $^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.76 (2H, sextet,  
25  $J=7.0$ Hz), 2.91 (2H, t-like), 3.08 (3H, s), 3.71 (2H, t-like), 3.98 (2H, t,  
 $J=6.6$ Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.61-7.65 (1H, m),  
7.67 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=1.4$ Hz).

IR (KBr) 1669, 1499, 1435, 1341, 1273, 1248, 1144, 970, 824, 787  $cm^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{21}H_{23}NO_5S$  (0.2H<sub>2</sub>O additive): C, 62.27; H, 5.82; N, 3.46.

Found: C, 62.17; H, 5.87; N, 3.45.

#### 参考例 7 4

1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (501mg) を THF 及びエタノールの  
5 混合溶媒 (1:1, v/v, 24.0ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15.0ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-(4-プロポキシ  
10 フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (482mg) を白色結晶として得た。

mp 215-217°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.71-1.84 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=5.4Hz), 3.75 (2H, t, J=5.6Hz), 3.98 (2H, t, J=6.5Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=1.6Hz), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1701, 1682, 1644, 1501, 1366, 1294, 1256, 1233, 1186, 820 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99. Found: C, 72.08; H, 6.12; N, 4.06.

#### 参考例 7 5

4-エトキシ-3-フルオロフェニルホウ酸 (754mg) と 7-ブロモ-1-(4-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1305mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 42.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1132mg) を加えた。この混合物をアルゴン  
25 雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (158mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (75g、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを黄色アモルファスとして得た。得られた1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1*N*塩酸 (15ml) を室温で加え、その混合物を100℃で1時間攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g、ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→4：1→2：1) で精製し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1007mg, 86%) を黄色結晶として得た。

mp 134-137℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (3H, t, J=7.0Hz), 2.89 (2H, t, J=4.4Hz), 3.41 (2H, q, J=4.8Hz), 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (1H, brs), 6.67 (1H, d, J=8.2Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.71 (1H, s).

IR (KBr) 3385, 1696, 1624, 1503, 1478, 1435, 1312, 1292, 1235, 1211, 1173 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>: C, 70.37; H, 5.91; N, 4.10. Found: C, 70.35; H, 5.73; N, 4.03.

#### 参考例 7 6

ギ酸 (0.31ml) を無水酢酸 (0.63ml) に0℃で加え、60℃で2時間攪拌した。空冷した後、THF (10ml) で希釈した。7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (510mg) をTHF (10ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物THF溶液に0℃で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を

酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (490mg, 89%) を白色結晶として得た。

mp 126-127.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, td,  $J=5.5, 1.1\text{Hz}$ ), 3.83-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28-7.37 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.54 (1H, s).

IR (KBr) 1707, 1674, 1501, 1269, 1236  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ : C, 68.28; H, 5.46; N, 3.79. Found: C, 68.18; H, 5.52; N, 3.70.

#### 参考例 77

7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (345mg) を THF (10.0ml) に溶解させ、ピリジン (0.82ml) を加え、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (880mg) を室温で加えた。混合物を室温で 37.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (193mg) を白色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g, ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製し、目的物を得た。得られた 7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを合わせ、THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 10.0ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.6ml) を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸



エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(213mg、  
5 52%)を白色結晶として得た。

mp 237-239°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 2.90 (2H, t, J=5.4Hz),  
3.09 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=4.8Hz), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 7.23 (1H, d,  
J=8.9Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, d,  
10 J=1.6Hz).

IR (KBr) 1686, 1669, 1622, 1499, 1350, 1271, 1150, 970, 801, 783 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (0.3H<sub>2</sub>O additive): C, 58.47; H, 5.05; N, 3.41.  
Found: C, 58.50; H, 4.94; N, 3.44.

#### 参考例 78

15 7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(441mg)をTHF及びエタノールの混合溶媒(1:1, v/v, 20.0ml)に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液(12.0ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(435mg)を白色結晶として得た。

mp 220-222°C.

25 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 2.74 (2H, t-like), 3.71 (2H, t-like), 4.16 (2H, q, J=6.9Hz), 7.24 (1H, t, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.4Hz); 7.53-7.58 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.99 (1H, d-like), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1655, 1499, 1362, 1304, 1292, 1273, 1231, 1217, 1196, 1134,

816  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$  ( $0.2\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 66.92; H, 5.17; N, 3.90.  
Found: C, 66.80; H, 5.28; N, 3.81.

#### 参考例 7 9

- 5      4-[(2-メチルチオ)エトキシ]フェニルホウ酸 (760mg) と 7-ブromo-  
1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピ  
ン-4-カルボン酸メチル (1141mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:1  
0, v/v, 36.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (990mg) を加えた。この混合物を  
アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィン  
10      パラジウム (138mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応  
混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (50g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1) で精製し、  
15      1-(t-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェ  
ニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル  
(1370mg, 98%) を白色結晶として得た。

mp 142.5-143.5°C.

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.89-2.95 (4H, m),  
3.63-3.70 (2H, br), 3.84 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
20      7.46-7.58 (5H, m), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1703, 1497, 1391, 1238, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$ : C, 66.50; H, 6.65; N, 2.98. Found: C, 66.27;  
H, 6.68; N, 3.04.

#### 参考例 8 0

- 25      1-(t-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェ  
ニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチ  
ル (1320mg) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1N塩酸 (15ml) を室温に加え、  
その混合物を90°Cで1.5時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム及び飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(910mg)を黄色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(110mg)を黄色結晶として得た。収量、1020mg (98%)。

mp 114.5-117°C.

10  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.63-4.72 (1H, br), 6.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

15 IR (KBr) 3380, 1698, 1609, 1499, 1269, 1244, 1209, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 68.27; H, 6.27; N, 3.79. Found: C, 68.16; H, 6.22; N, 3.75.

#### 参考例 8 1

ギ酸(0.32ml)を無水酢酸(0.65ml)に0°Cで加え、55°Cで2時間攪拌した。空冷した後、THF(10ml)で希釈した。7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(565mg)をTHF(15ml)に溶解させ、先に調製したギ酸無水物THF溶液に0°Cで滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(578mg, 95%)を白色結晶として得た。

mp 160-162°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.7Hz), 2.95 (2H, t, J=4.6Hz), 3.83-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.2Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.68 (1H, d, J=1.8Hz), 7.76 (1H, s), 8.53 (1H, s).

5 IR (KBr) 1705, 1673, 1607, 1497, 1435, 1358, 1236, 1192, 824 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 66.48; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 66.23; H, 5.93; N, 3.41.

### 参考例 8 2

7 - [4 - (2 - メチルチオ) エトキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 -  
10 ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (374mg) 及びピリジン (0.82ml) を THF (10.0ml) に溶解させ、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (882mg) を室温で加えた。混合物を 50℃ で 13 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) で精製し、  
15 得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1 - メチルスルホニル - 7 - [4 - (2 - メチルチオ) エトキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (201mg, 44%) を白色結晶として得た。

mp 157-159℃.

20 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.05 (2H, td-like, J=5.4Hz (t)), 3.86 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=5.9Hz), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.57 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1493, 1343, 1248, 1155 cm<sup>-1</sup>.

25 Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 59.04; H, 5.63; N, 3.13. Found: C, 58.91; H, 5.65; N, 3.08.

### 参考例 8 3

1 - ホルミル - 7 - [4 - (2 - メチルチオ) エトキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (531mg) を THF

及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 40.0ml) に溶解させ、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (13.5ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (470mg, 92%) を白色結晶として得た。

mp 199-201°C. <sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18 (3H, s), 2.76 (2H, t-like), 2.87 (2H, t, J=6.6Hz), 3.72 (2H, t-like), 4.21 (2H, t, J=6.2Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.74 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1688, 1671, 1501, 1422, 1364, 1292, 1256, 1194, 1182, 1019, 822 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65. Found: C, 65.49; H, 5.62; N, 3.58.

#### 参考例 8 4

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (169mg) をTHF及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 20.0ml) に溶解させ、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (5.5ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (157mg, 96%) を白色結晶として得た。

mp 234-239°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90 (2H, t-like), 3.08 (3H, s), 3.70 (2H, t-like), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 7.05 (2H,

d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61-7.75 (4H, m), 7.86 (1H, d-like).

IR (KBr) 1669, 1495, 1437, 1343, 1271, 1250, 1240, 1144, 824, 517  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$ : C, 58.18; H, 5.35; N, 3.23. Found: C, 58.39; H, 5.39; N, 3.17.

## 5 参考例 8 5

- 4-(2-プロポキシ)エトキシフェニルホウ酸 (920mg) と 7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1308mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、*v/v*、42.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1135mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (119mg) を加え、アルゴン雰囲気下で14.5時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g、ヘキサン:酢酸エチル=9:1→3:1) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1536mg、93%) を無色オイルとして得た。

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 1.66 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.55-3.82 (2H, br), 3.82 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.58 (5H, m), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1497, 1391, 1287, 1236, 1163, 1086  $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 8 6

- 1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1536mg) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1*N*塩酸 (20ml) を室温に加え、その混合物を90℃で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を

減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-[4-(2-  
プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
ピン-4-カルボン酸メチル(523mg)を黄色結晶として得た。母液を減圧下濃縮  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(65g、ヘキサン：酢酸エチル=  
5 3：1)で精製し、7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-  
ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(606mg)を黄色  
結晶として得た。収量、1129mg (93%)。

mp 86-88°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65 (2H, sextet, J=7.2Hz),  
10 2.89 (2H, t, J=4.5Hz), 3.40 (2H, brs), 3.51 (2H, t, J=6.8Hz), 3.81 (3H, s  
and 2H, t, J=4.9Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 4.60 (1H, brs), 6.67 (1H, d,  
J=8.4Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.42-7.48 (2H, m),  
7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) 3380, 1698, 1611, 1501, 1269, 1246, 1209, 1177, 820 cm<sup>-1</sup>.

15 Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67. Found: C, 72.28; H,  
7.09; N, 3.73.

#### 参考例 87

ギ酸(0.25ml)を無水酢酸(0.51ml)に0℃で加え、55℃で2時間攪拌した。  
空冷した後、THF(10ml)で希釈した。7-[4-(2-プロポキシ)エトキ  
20 シフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸  
メチル(462mg)をTHF(15ml)に溶解させ、先に調製したギ酸無水物THF溶  
液に0℃で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残  
渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で  
それぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得  
25 られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-  
プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピ  
ン-4-カルボン酸メチル(496mg)を白色結晶として得た。

mp 107-108°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.62 (2H, sextet, J=7.2Hz),

2.95 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.80-3.88 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.53 (1H, s).

5 IR (KBr) 1709, 1678, 1360, 1291, 1236, 1192, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : C, 70.40; H, 6.65; N, 3.42. Found: C, 70.37; H, 6.64; N, 3.41.

#### 参考例 8

7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (600mg) 及びピリジン (1.53ml) を THF (20.0ml) に溶解させ、THF (10.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (1.64g) を室温で加えた。混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 14.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンので洗浄し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (231mg) を白色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (350g、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (170mg) を白色結晶として得た。収量、402mg (56%)。

mp  $119-121^\circ\text{C}$ .

25  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.80-3.89 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s).



IR (KBr) 1709, 1493, 1345, 1289, 1248, 1188, 1155, 1132, 1103  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$  (0.4 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 61.76; H, 6.44; N, 3.00.  
Found: C, 61.61; H, 6.22; N, 2.96.

#### 参考例 8 9

- 5 1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(445mg)をTHF及びエタノールの混合溶媒(1:1, v/v, 30.0ml)に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液(11.0ml)を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(430mg)を白色結晶として得た。
- 10

mp 165-166°C.

- 15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, t-like), 3.43 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.72 (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1682, 1499, 1360, 1291, 1258, 1246, 1192, 1130, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

- 20 Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found: C, 69.69; H, 6.38; N, 4.59.

#### 参考例 9 0

- 1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(354mg)をTHF及びエタノールの混合溶媒(1:1, v/v, 30.0ml)に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液(7.7ml)を加え、室温で15.5時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-メ
- 25

チルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (337mg, 98%) を白色結晶として得た。

mp 213-215°C.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, sextet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 3.33 (2H, t-like), 3.43 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.72 (4H, t-like), 4.15 (2H, t-like), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.63-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1493, 1341, 1294, 1271, 1250, 1154, 1128, 785, 519  $\text{cm}^{-1}$ .

- 10 Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 61.75; H, 6.13; N, 3.13. Found: C, 61.50; H, 5.88; N, 3.01.

#### 参考例 9 1

- 4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ]酪酸 (50.0g) を THF (1000ml) に溶解させ、臭化プロピル (77.5g) 及びヨウ化ナトリウム (94.4g) を加え、  
15 5°C で 60% 水素化ナトリウム (25.2g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、混合物を 0°C で 15 分間攪拌し、さらに 75°C で 4 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加えた。水層を水酸化ナトリウム (粒状) を用いて pH 11 にし、エーテル (2 回) で洗浄した。水層を濃塩酸を用いて pH 2 にし、酢酸エチル (3 回) で抽出した。有機層を 1M チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水を用いてそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 (35.8g, 61%) を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.50-1.57 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.17-3.30 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

#### 参考例 9 2

4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 (35.8g) へ t-ブタノール (350ml) を加え、二炭酸ジ t-ブチル (140g) を加えた。さらにジメチルアミノピリジン (4.69g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合

物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、淡黄色オイルとして4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 t-ブチル (23.8g、55%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.59 (2H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7.1Hz), 3.17-3.27 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

IR (KBr) 2969, 1728, 1703, 1476, 1456, 1422, 1368, 1242, 1155, 1136 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 9 3

4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 t-ブチル (23.7g) をメタノール (250ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (2.37g) を加え、水素風船下、室温で2時間攪拌した。10%パラジウム-炭素を除き、溶媒を減圧下留去し、無色オイルとして4-プロピルアミノ酪酸 t-ブチル [16.8g (メタノールを含む)] を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.47-1.67 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.25 (2H, q, J=7.9Hz), 2.60 (2H, dt, J=11.6, 7.2Hz), 3.21 (1H, m).

IR (KBr) 2967, 2936, 1728, 1480, 1456, 1424, 1368, 1246, 1155 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 9 4

4-プロピルアミノ酪酸 t-ブチル (14.2g、70.7mmol) のDMF (20ml) 溶液に5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (14.4g、70.9mmol) 及び炭酸カリウム (14.7g、106mmol) を室温で順次加えた。混合物を80℃で94時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、黄色オイルとして4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) プロピルアミノ酪酸 t-ブチル (14.2g、52%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (3H, t, J=7.8Hz), 1.45 (9H, s), 1.42-1.63 (2H, m), 1.81 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09 (2H, t, J=7.6Hz), 3.17 (2H, t, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz).

7.90 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 10.24 (1H, s).

IR (KBr) 2971, 1730, 1694, 1480, 1368, 1244, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 9 5

4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)プロピル酪酸 t-ブチル (14.1g) を t-ブタノール及びトルエン (1:10, v/v, 440ml) に溶解させ、t-ブトキシナトリウム (5.29g) を室温に加え、1時間加熱還流 (90℃) をした。空冷後、酢酸エチルで希釈し、水、0.5N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、黄色オイルとして 7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 t-ブチル (8.07g, 60%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 1.68 (2H, sextet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.18-3.26 (4H, m), 6.67 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s).

IR (KBr) 2969, 1698, 1497, 1368, 1269, 1254, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 9 6

7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 t-ブチル (8.05g) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、4N塩酸酢酸エチル溶液 (80ml) を加え、その混合物を室温で12時間攪拌した。水を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてそのpHを2とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、固体の残渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、黄色結晶として 7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (2.61g, 39%) を得た。

mp 172-173℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.70 (2H, sextet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.22-3.29 (4H, m), 6.70 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s).

IR (KBr) 2963, 1674, 1497, 1410, 1277, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{16}BrNO_2$ : C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Found: C, 54.17; H, 5.05; N, 4.42.

#### 参考例 97

- 7-ブロモ-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-  
5 4-カルボン酸 (2430mg, 7.83mmol) を DMF (12ml) に溶解させ、塩化チオニル (1.4ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を THF (50ml) に懸濁させた。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン 2 塩酸塩 (2757mg) に THF (40ml) を加え、トリエチルアミン (8.2ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。ついで、  
10 先に調製した酸クロリド THF 懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 21 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、黄色結晶として  
15 7-ブロモ-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (3219mg, 80%) を得た。

mp 134-136℃.

- $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.60-1.80 (6H, m), 2.21  
20 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.89 (2H, t,  $J=4.6$ Hz), 3.22-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, td,  $J=11.1, 2.8$ Hz), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6$ Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.6$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J=8.4$ Hz).

IR (KBr) 2957, 1645, 1597, 1514, 1497, 1406, 1314, 1246, 1173  $cm^{-1}$ .

- 25 Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{34}BrN_3O_2$ : C, 63.28; H, 6.69; N, 8.20. Found: C, 63.19; H, 6.54; N, 8.05.

#### 実施例 1 (化合物 1 の製造)

7-[4-(2-エトキシエトキシ) フェニル]-1-ホルミル-2, 3-ジヒ

ドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.18 g) を DMF (10 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.09 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (20 ml) に溶かし、4- [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.12 g)、トリエチルアミン (0.33 ml) の THF (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7- [4- [(2-エトキシエトキシ) フェニル] -1-ホルミル-N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 1) (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp 192-194°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.59-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=5.1Hz), 3.37 (2H, dt, J=1.5, 11.4Hz), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, q, J=7.0Hz), 3.83 (2H, t, J=4.8Hz), 3.91 (2H, t, J=5.1Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=4.8Hz), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45-7.57 (6H, m), 7.65 (1H, br), 7.66 (1H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3297, 2946, 2847, 1669 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.02; H, 7.08; N, 7.20. Found C, 71.90; H, 6.79; N, 7.05.

#### 実施例 2 (化合物 2 の製造)

7- [4- (3-エトキシプロポキシ) フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を DMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.12 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に懸濁し、4- [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル]

アニリン (0.16 g)、トリエチルアミン (0.44 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物2) (0.29 g) を無色結晶として得た。

10 mp 166-169°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.82 (4H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=5.5Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.6, 11.2Hz), 3.46-3.66 (6H, m), 3.92 (2H, t, J=5.5Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=6.3Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.47-7.60 (6H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 8.55 (1H, s).

15 IR(KBr) ν: 2946, 2849, 1669cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.34; H, 7.25; N, 7.03. Found C, 72.54; H, 7.11; N, 7.00.

### 実施例3 (化合物3の製造)

20 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.23 g) を DMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.11 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル]

25 アニリン (0.15 g)、トリエチルアミン (0.4 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホル

ミル-N-[ [4-[ (N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物3) (0.23 g) を無色結晶として得た。  
mp 171-173°C.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.70-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-2.71 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=5.5Hz), 3.37 (2H, dt, J=3.2, 11.3Hz), 3.53-3.59 (4H, m), 3.82 (2H, t, J=4.9Hz), 3.92 (2H, t, J=5.5Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=4.9Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.56 (6H, m), 7.68 (1H, d, J=1.8Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) ν: 2940, 1669, 1518, 1497 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.64; H, 7.41; N, 6.87. Found C, 72.48; H, 7.11; N, 6.71.

#### 実施例4 (化合物4の製造)

- 15 7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ] フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.17 g) をDMF (3.5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.08 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.11 g)、ドリエチルアミン (0.31 ml) のTHF (6.5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール) を用いて精製し粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ] フェニル] -1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物4) (0.14 g) を淡黄色結晶として得た。



mp 157-158°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (3H, t, J=7.4Hz), 1.59-1.82 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.30-3.43 (2H, m), 3.52 (2H, q, J=7.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.56-3.63 (2H, m), 3.88-3.94 (2H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 5 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (1H, m), 7.29-7.56 (7H, m), 7.66 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2946, 2849, 1669, 1609, 1505, 1360, 1316, 1204, 1113, 814cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例5 (化合物5の製造)

- 10 7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2g) をDMF (5ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.09ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (25ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.20g)、トリエチルアミン (0.35ml) のTHF (5ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物5) (0.23g) を淡黄色結晶として得た。
- 20

mp 162-164°C.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.17-1.30 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=5.2Hz), 3.33-3.62 (12H, m), 3.92 (2H, t, J=5.2Hz), 4.01-4.14 (2H, m), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45-7.56 (6H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz), 8.54 (1H, s). IR(KBr) ν: 2849, 1661, 1609, 1552, 1501cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for  $C_{37}H_{46}N_4O_4 \cdot 0.2H_2O$ : C, 72.33; H, 7.61; N, 9.12. Found C, 72.30; H, 7.70; N, 9.23.

#### 実施例 6 (化合物 6 の製造)

- 7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-  
5 1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
(0.25 g) を DMF (7 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.11  
ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF  
(25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン  
-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.16 g)、トリエチルアミン (0.  
10 41 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温  
で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を  
留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-[4-[N-  
15 エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-N  
-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ  
ノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-  
カルボキサミド (化合物 6) (0.27 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 146-149°C.

- <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.20 (3H, t,  $J=6.9$ Hz), 1.59-  
20 1.75 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.03 (2H, t,  $J=5.4$ Hz), 3.31-  
3.61 (12H, m), 3.92 (2H, t,  $J=5.4$ Hz), 4.01-4.14 (2H, m), 6.78 (2H, d,  $J=9.2$ Hz),  
7.16 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.45-7.56 (6H, m), 7.66 (1H, d,  
 $J=2.2$ Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$ : 2942, 1669  $cm^{-1}$ .

- 25 Anal. calcd. for  $C_{38}H_{48}N_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ : C, 72.42; H, 7.77; N, 8.89. Found C, 72.57;  
H, 7.53; N, 8.59.

#### 実施例 7 (化合物 7 の製造)

7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,  
3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.14 g) を T

HF (15 ml) に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル (0.04 ml) と DMF (触媒量) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.08 g)、トリエチルアミン (0.14 ml) の THF (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ) フェニル]-1-メタンスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 7) (0.15 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.60-1.76 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.67 (1H, br), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, dt,  $J=3.0, 11.0\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.83 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.92 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49-7.67 (8H, m).

IR (KBr)  $\nu$ : 2934, 2849, 1661, 1609, 1520, 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 66.33; H, 6.84; N, 6.63. Found C, 66.39; H, 6.76; N, 6.57.

#### 実施例 8 (化合物 8 の製造)

7-[4-(3-エトキシプロポキシ) フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.20 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.06 ml) と DMF (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.11 g)、トリエチルアミン (0.19 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 8) (0.22g) を無色結晶として得た。

mp 157-160°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.76 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.55-2.78 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=5.1Hz), 3.38 (2H, dt, J=2.6, 11.2Hz), 3.46-3.65 (6H, m), 3.92 (2H, t, J=5.1Hz), 3.95-4.15 (4H, m), 7.00 (2H, d, J=9.2Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.67 (9H, m).

IR (KBr) ν: 2926, 2851, 1671, 1595, 1524 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 9 (化合物 9 の製造)

4-(2-エトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (315mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (485mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (332mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (46mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル:エタノール=9:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 9) (230mg, 40%) を黄色結晶として得た。

mp 122-125°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.23-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.71 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=4.4Hz), 3.07 (3H, s), 3.32 (2H, t, J=4.5Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 2.9Hz), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, q, J=7.0Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, d, J=9.0Hz), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 1H (d) was concealed under 7.49, 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.66 (1H, s).

IR (KBr) 2946, 2847, 1653, 1607, 1501, 1312, 1244, 1186, 1119, 814 cm<sup>-1</sup>.

10 Anal. Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 73.78; H, 7.61; N, 7.38. Found: C, 73.93; H, 7.39; N, 7.44.

#### 実施例 10 (化合物 10 の製造)

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (207mg) を DMF (5.0ml) に溶解させ、塩化チオニル (0.09ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に THF (10.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (168mg) に THF (5.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.50ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 10) (176mg, 58%) を白色結晶として得た。

mp 174-177℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.9Hz), 3.14 (2H, t, J=5.3Hz), 3.38 (2H, td, J=11.4, 2.9Hz), 3.58 (2H, s), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.67 (9H, m).

IR (KBr) 1655, 1607, 1517, 1493, 1341, 1314, 1248, 1154 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 64.22; H, 6.50; N, 6.61. Found: C, 64.03; H, 6.51; N, 6.55.

#### 実施例 11 (化合物 11 の製造)

- 10 1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (484mg) を DMF (10.0ml) に溶解させ、塩化チオニル (0.23ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へ THF (10.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (444mg) に THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (1.32ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 11) (555mg、75%) を白色結晶として得た。

mp 180-183°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59-2.67 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.04 (2H, t, J=4.6Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 2.9Hz), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m),

4.22 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47-7.58 (7H, m), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1607, 1514, 1497, 1360, 1314, 1246, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 69.29; H, 6.74; N, 7.13.

5 Found: C, 69.09; H, 6.58; N, 7.01.

#### 実施例 12 (化合物 12 の製造)

4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸 (242mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (436mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (299mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (42mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=180:20:1) で精製し、さらにエタノール/ヘキサンから再結晶を行うことにより、1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル] -2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 12) (186mg, 35%) を黄色結晶として得た。

mp 136-138°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.69-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.32-3.43 (4H, m), 3.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40-7.56 (8H, m).

IR (KBr) 1651, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.3 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 73.39; H, 7.80; N, 7.13.

Found: C, 73.12; H, 7.67; N, 7.08.

### 実施例 13 (化合物 13 の製造)

4-(3-エトキシプロポキシ)フェニルホウ酸 (250mg) と 7-ブロモ-1-  
メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-  
5 イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
ピン-4-カルボン酸アミド (450mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:1  
0, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (308mg) を加えた。この混合物を  
アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィン  
パラジウム (43mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応  
10 混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (25g, 酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10  
0:10:1) で精製し、さらにエタノール/ヘキサンから再結晶を行うことに  
より、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メチル-N-[4  
15 -[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メ  
チル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボ  
ン酸アミド (化合物 13) (359mg, 66%) を黄色結晶として得た。

mp 98-100°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, t, J=6.9Hz), 1.63-1.79 (4H, m), 2.07  
20 (2H, quint, J=6.3Hz), 2.21 (3H, s), 2.54-2.75 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.4Hz),  
3.09 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.51 (2H, q, J=7.0Hz), 3.56 (2H, s), 3.62  
(2H, t, J=6.3Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.2Hz), 6.88 (1H, d,  
J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.56 (3H, m),  
7.40 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz).

25 IR (KBr) 1647, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1182, 1115 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.2H<sub>2</sub>O additive): C, 73.62; H, 7.79; N, 7.15.  
Found: C, 73.53; H, 7.63; N, 7.11.

### 実施例 14 (化合物 14 の製造)

1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2, 3-



ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(379mg)をDMF(9.5ml)に溶解させ、塩化チオニル(0.18ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へTHF(15.0ml)を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩(337mg)にTHF(10.0ml)を加え、さらにトリエチルアミン(1.00ml)を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を0℃で滴下した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール=10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン=100：10：1)で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物14)

15 (459mg、80%)を白色結晶として得た。

mp 187-189℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.74 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.72 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=5.2Hz), 3.37 (2H, td, J=11.0, 2.8Hz), 3.52 (2H, t, J=6.8Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=4.9Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=4.9Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.58 (7H, m), 7.67 (1H, s), 8.55 (1H, s).

20

IR (KBr) 1667, 1609, 1518, 1497, 1360, 1314, 1248, 824 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.34; H, 7.25; N, 7.03. Found: C, 72.39; H, 7.32; N, 7.08.

25

#### 実施例15 (化合物15の製造)

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(296mg)をDMF(6.5ml)に溶解させ、塩化チオニル(0.12ml)を加え、室温で30分間攪拌し

た。減圧下溶媒を留去し、残渣にTHF (15.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (234mg) にTHF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.69ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を0℃で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン=100：10：1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物15) (248mg, 58%) を白色結晶として得た。

mp 161-162℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65 (2H, sextet, J=7.1Hz), 1.69-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=5.0Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 5.6Hz), 3.52 (2H, t, J=6.8Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=4.8Hz), 3.91 (2H, t, J=5.7Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=5.0Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48-7.66 (7H, m).

IR (KBr) 1663, 1609, 1516, 1493, 1343, 1310, 1248, 1154, 667 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C, 66.74; H, 7.00; N, 6.49. Found: C, 66.56; H, 7.03; N, 6.36.

#### 実施例16 (化合物16の製造)

4-(2-エトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (339mg) と7-ブロモ-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (537mg) を水：エタノール：トルエン (1：1：10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (357mg) を加えた。この混合物をアル

ゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (50mg) を加え、アルゴン雰囲気下で14時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール=10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン=100：10：0.5) で精製し、さらに酢酸エチル/ IPE から再結晶を行うことにより、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物16)(332mg、53%)を黄色結晶として得た。

mp 114.5-116.5°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 1.63-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=4.8Hz), 3.31-3.42 (4H, m), 3.44 (2H, q, J=7.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.64 (2H, t, J=6.9Hz), 3.82 (2H, t, J=4.8Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 6.98 (2H, d, J=9.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.56 (3H, m).

IR (KBr) 1651, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1175, 1140, 1119 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.2H<sub>2</sub>O additive): C, 73.62; H, 7.79; N, 7.15. Found: C, 73.45; H, 7.85; N, 7.05.

#### 実施例17 (化合物17の製造)

4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸 (272mg) と7-ブロモ-1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (404mg) を水：エタノール：トルエン (1：1：10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (269mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で14時間加熱還流をした。反応

混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：0.5）で精製し、さらに酢酸エチル／IPEから再結晶を行うことにより、1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド（化合物17）（221mg、46%）を黄色結晶として得た。

10 mp 106-108°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=6.9Hz), 1.65 (2H, sextet, J=7.1Hz), 1.70-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.69 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=4.0Hz), 3.31-3.46 (6H, m), 3.51 (2H, t, J=6.8Hz), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=4.9Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.56 (3H, m).

IR (KBr) 2928, 1651, 1645, 1607, 1514, 1501, 1314, 1244, 1175 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.3H<sub>2</sub>O additive): C, 73.67; H, 7.95; N, 6.97. Found: C, 73.52; H, 7.76; N, 6.95.

## 20 実施例18（化合物18の製造）

4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸（324mg）と7-ブromo-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド（440mg）を水：エタノール：トルエン（1：1：10、v/v、18.0ml）に溶解させ、炭酸カリウム（301mg）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（42mg）を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (30g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：0.5) で精製し、さらに酢酸エチル／IPEから再結晶を行うことにより、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物18)(287mg、53%)を黄色結晶として得た。

mp 107-110°C. <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.39 (2H, sextet, J=7.3Hz), 1.55-1.79 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.75 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.4Hz), 3.09 (3H, s), 3.31-3.38 (2H, m), 3.37 (2H, td, J=11.6, 2.7Hz), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=5.0Hz), 4.00-4.08 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.9Hz), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.56 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=9.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz).

15 IR (KBr) 2955, 2936, 1651, 1607, 1514, 1312, 1244, 1186 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 74.12; H, 7.93; N, 7.01. Found: C, 73.90; H, 7.82; N, 7.12.

#### 実施例19 (化合物19の製造)

4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(301mg)と7-ブロモ-1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(420mg)を水：エタノール：トルエン(1：1：10、v/v、18.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(279mg)を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(39mg)を加え、アルゴン雰囲気下で14時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：0.5)で精製し、さ

らに酢酸エチル／IPEから再結晶を行うことにより、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物19)(218mg、  
5 42%)を黄色結晶として得た。

mp 102-106°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.1Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0Hz),  
1.39 (2H, sextet, J=7.4Hz), 1.54-1.76 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.72 (1H,  
m), 2.92 (2H, t, J=4.6Hz), 3.31-3.50 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57  
10 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=4.9Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz),  
6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40  
(1H, s), 7.44-7.56 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=9.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2953, 2932, 1651, 1605, 1514, 1501, 1406, 1314, 1244, 1175 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.2H<sub>2</sub>O additive): C, 74.16; H, 8.09; N, 6.83.  
15 Found: C, 73.92; H, 8.19; N, 6.59.

#### 実施例20 (化合物20の製造)

4-[(2-エトキシ)エトキシ]-3-フルオロフェニルホウ酸(355mg)と  
7-ブromo-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-  
2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1  
20 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(517mg)を水:エタノール:ト  
ルエン(1:1:10, v/v, 18.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(344mg)を加  
えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリ  
フェニルホスフィンパラジウム(48mg)を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加  
熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ  
25 洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタ  
ノール=10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:  
1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、7-[4-(2-  
エトキシ)エトキシ-3-フルオロフェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[N

ーメチルーNー（テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル）アミノ〕メチル〕フェニル〕ー2, 3ージヒドロー1Hー1ーベンズアゼピンー4ーカルボン酸アミド（化合物20）（476mg, 76%）を白色結晶として得た。

mp 188-191°C.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.64-1.77 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=5.2Hz), 3.37 (2H, td, J=11.3, 2.9Hz), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, q, J=7.0Hz), 3.85 (2H, t, J=4.9Hz), 3.92 (2H, t, J=5.6Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=4.9Hz), 7.09 (1H, t, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.45 (1H, s), 7.53 (2H + 1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1501, 1358, 1314, 1269, 1238, 1198, 1138, 1125 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 69.86; H, 6.70; N, 6.98. Found: C, 69.66; H, 6.40; N, 6.71.

#### 15 実施例21（化合物21の製造）

- 3ークロロー4ー（2ーエトキシ）エトキシフェニルホウ酸（280mg）と7ーブ  
ロモー1ーホルミルーNー〔4ー〔〔NーメチルーNー（テトラヒドロー2Hー  
ピランー4ーイル）アミノ〕メチル〕フェニル〕ー2, 3ージヒドロー1Hー1  
ーベンズアゼピンー4ーカルボン酸アミド（380mg）を水：エタノール：トルエン  
20 （1：1：10, v/v, 18.0ml）に溶解させ、炭酸カリウム（253mg）を加えた。  
この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニ  
ルホスフィンパラジウム（35mg）を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流  
をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、  
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリ  
25 カゲルカラムクロマトグラフィー（25g, 酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝  
10：1→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：0.5）  
で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、7ー〔3ークロロー  
4ー（2ーエトキシ）エトキシフェニル〕ー1ーホルミルーNー〔4ー〔〔Nー  
メチルーNー（テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル）アミノ〕メチル〕フェ

ニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド  
(化合物21) (342mg, 73%) を白色結晶として得た。

mp 198-200°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.64-1.76 (4H, m), 2.20  
5 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=5.2Hz), 3.37 (2H, td, J=11.1,  
2.9Hz), 3.57 (2H, s), 3.67 (2H, q, J=7.0Hz), 3.88 (2H, t, J=5.0Hz), 3.91 (2H,  
t, J=6.0Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.24 (2H, t, J=4.9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz),  
7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz),  
7.44 (1H, s), 7.54 (2H + 1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=2.2Hz),  
10 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1599, 1516, 1493, 1360, 1314, 1292, 1260, 1140, 1065 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 68.00; H, 6.52; N, 6.80. Found: C, 67.71;  
H, 6.43; N, 6.71.

#### 実施例22 (化合物22の製造)

15 4-(3-プロポキシ)プロポキシフェニルホウ酸 (270mg) と7-ブロモ-1-  
-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-  
4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズ  
アゼピン-4-カルボン酸アミド (377mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:  
10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (251mg) を加えた。この混合物  
20 をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィ  
ンパラジウム (35mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反  
応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (25g, 酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1  
25 →酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:0.5) で精製  
し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、1-ホルミル-N-[4-  
[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチ  
ル] フェニル] -7-[4-(3-プロポキシ)プロポキシフェニル] -2, 3-  
ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物22)



(304mg, 66%) を白色結晶として得た。

mp 174-177°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60 (2H, sextet, J=7.1Hz), 1.69-1.76 (4H, m), 2.08 (2H, quint, J=6.2Hz), 2.20 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=4.9Hz), 3.31-3.41 (2H, m), 3.41 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=6.0Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.09 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s).

10 IR (KBr) 2940, 1669, 1607, 1516, 1497, 1360, 1314, 1248, 1119 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.64; H, 7.41; N, 6.87. Found: C, 72.46; H, 7.62; N, 6.95.

### 実施例 23 (化合物 23 の製造)

3-エトキシ-4-(2-プロポキシ)エトキシフェニルホウ酸 (324mg) と 7-  
15 -プロモ-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (401mg) を水:エタノール:トル  
エン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (267mg) を加え  
た。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフ  
20 エニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱  
還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗  
浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, 酢酸エチル→酢酸エチル:エタノ  
ール=10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:  
25 0.5) で精製し、さらに酢酸エチル/ IPE から再結晶を行うことにより、7  
-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-1-ホルミル  
-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)  
アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-  
4-カルボン酸アミド (化合物 23) (317mg, 61%) を白色結晶として得た。

mp 117-119°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 1.64 (2H, sextet, J=7.2Hz), 1.64-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=3.6Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 2.7Hz), 3.53 (2H, t, J=6.7Hz), 3.56 (2H, s), 3.84 (2H, t, J=5.1Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.22 (2H, t, J=5.2Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.6Hz), 7.60 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr) 2942, 1671, 1597, 1514, 1499, 1408, 1360, 1316, 1254, 1202, 1140 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 70.92; H, 7.39; N, 6.53. Found: C, 70.71; H, 7.36; N, 6.47.

#### 実施例 24 (化合物 24 の製造)

(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) ホウ酸 (221mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (397mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (272mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (38mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g, 酢酸エチル:エタノール=20:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) -1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 24) (215mg, 49%) を黄色結晶として得た。

mp 164-165°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.73 (1H, m), 2.95 (2H, t, J=4.4Hz), 3.07 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.29 (4H, s), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 6.90 (1H, d, J=9.6Hz),  
5 7.05 (1H, dd, J=10.4, 2.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.55 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, s).

IR (KBr) 2948, 1644, 1597, 1514, 1497, 1406, 1312, 1283, 1246, 1188, 1071, 810, 733 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.2H<sub>2</sub>O additive): C, 72.96; H, 6.94; N, 7.73.

10 Found: C, 72.86; H, 6.91; N, 7.70.

#### 実施例 25 (化合物 25 の製造)

4-(2-エトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (246mg) と 7-プロモ-1-プロピル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (400mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:1  
15 0, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (259mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (36mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無  
20 水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-IPEから再結晶を行うことにより7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1-プロピル-  
25 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 25) (216mg, 46%) を黄色結晶として得た。

mp 144-147 °C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.63-1.84 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.69 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=4.4Hz),

3. 28-3. 43 (6H, m), 3. 56 (2H, s), 3. 62 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 81 (2H, t, J=4. 9Hz),  
4. 01-4. 06 (2H, m), 4. 16 (2H, t, J=4. 8Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 98 (2H,  
d, J=8. 8Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 37-7. 55 (8H, m).

IR (KBr) 2957, 2940, 1644, 1605, 1499, 1406, 1312, 1240, 1177, 1140, 1121  
5  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  : C, 74. 34; H, 7. 92; N, 7. 03. Found: C, 74. 13;  
H, 7. 76; N, 7. 17.

#### 実施例 2 6 (化合物 2 6 の製造)

4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニルホウ酸 (260mg) と 7 - プロモ - 1 -  
10 プロピル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4  
- イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズア  
ゼピン - 4 - カルボン酸アミド (396mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 :  
1 0、v/v、18. 0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (256mg) を加えた。この混合物  
をアルゴン雰囲気下、室温で 3 0 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィ  
15 ンパラジウム (36mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 1 0 時間加熱還流をした。反  
応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル→酢酸エチル : エタノール = 1 0 : 1)  
で精製し、さらに酢酸エチル - I P E から再結晶を行うことにより N - [ 4 - [ N  
20 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フ  
ェニル ] - 7 - [ 4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニル ] - 1 - プロピル -  
2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物  
2 6) (252mg、53%) を黄色結晶として得た。

mp 128-130 °C.

25  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 94 (3H, t, J=7. 5Hz), 0. 99 (3H, t, J=7. 6Hz),  
1. 59-1. 81 (8H, m), 2. 20 (3H, s), 2. 56-2. 69 (1H, m), 2. 92 (2H, t-like),  
3. 28-3. 43 (6H, m), 3. 51 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 56 (2H, s), 3. 81 (2H, t, J=5. 0Hz),  
4. 01-4. 06 (2H, m), 4. 16 (2H, t, J=5. 0Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 98 (2H,  
d, J=8. 4Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 38-7. 55 (8H, m).

IR (KBr) 2957, 2940, 1644, 1605, 1499, 1406, 1312, 1240, 1177, 1140, 1121  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$  : C, 74.60; H, 8.07; N, 6.87. Found: C, 74.31; H, 8.21; N, 7.12.

5 実施例 27 (化合物 27 の製造)

- 4- (2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (519mg) と 7-ブロモ-1-プロピル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (745mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、  
10 v/v、24.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (482mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (67mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-IP Eから再結晶を行うことにより7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 27)  
15 (453mg、50%) を黄色結晶として得た。
- 20

mp 122-124°C.

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 0.99 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.39 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.54-1.80 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.71 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 3.27-3.43 (6H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.01-4.06 (2H, m), 4.15 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
25 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37-7.59 (8H, m).

IR (KBr) 2957, 2940, 1644, 1605, 1499, 1406, 1312, 1240, 1177, 1140, 1121  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4$  : C, 74.85; H, 8.21; N, 6.71. Found: C, 74.64;

H, 8.36; N, 6.93.

#### 実施例 28 (化合物 28 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-  
[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチ  
5 ル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキ  
サミド (1.4 g) を 1N 塩酸 (50 ml)、THF (50 ml) に溶かし、4.  
5 時間還流した。濃縮後、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで  
抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾  
燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-  
10 [4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]  
メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カル  
ボキサミド (化合物 28) (1.0 g) を黄色結晶として得た。

mp 119-123 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.75 (8H,  
m), 2.21 (3H, s), 2.60-2.65 (1H, m), 2.96 (2H, t-like), 3.32-3.58 (8H, m),  
15 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.57  
(1H, br), 6.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26-7.32 (4H,  
m), 7.43-7.56 (5H, m). IR (KBr) ν: 3328, 2946, 2851, 1651, 1609, 1514, 1499  
cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>O: C, 73.50; H, 7.80; N, 7.14. Found  
C, 73.54; H, 7.79; N, 7.15.

#### 20 実施例 29 (化合物 29 の製造)

1-プロピオニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,  
3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を DM  
F (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.09 ml) を加え、室温で  
30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に溶かし、  
25 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチ  
ル]アニリン (0.15 g)、トリエチルアミン (0.34 ml) の THF (5  
ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下  
溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。

酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、1-プロピオニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物29) (0.1g) を  
 5 淡黄色結晶として得た。

mp 167-169 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.58-1.75 (6H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.40-2.75 (2H, m), 2.75-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.37 (2H, dt, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.58 (2H, s), 3.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.01-4.06  
 10 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.81-4.88 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 7.50-7.56 (6H, m), 7.67 (1H, s). IR (KBr) ν: 2944, 1653 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 71.90; H, 7.62; N, 6.62. Found C, 71.84; H, 7.48; N, 6.71.

#### 実施例30 (化合物30の製造)

15 1-ブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.30g) をDMF (6 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.15ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (20ml) に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル]  
 20 アニリン (0.17g)、トリエチルアミン (0.42ml) のTHF (5ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) を用いて  
 25 精製した。酢酸エチル-エタノールに溶かし、6N塩酸を加え、溶媒を留去した。ジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取し、1-ブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物30) (0.

3.6 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84-1.02 (6H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 1.49-1.70 (4H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.58 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.80-2.85 (2H, m), 3.20-3.46 (8H, m), 3.66-3.84 (3H, m), 3.96-4.14 (3H, m), 4.12 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 6.93-7.02 (3H, m), 7.41-7.63 (7H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.00 (1H, s), 10.22 (1H, br). IR (KBr) ν: 2691, 2930, 2872, 1653, 1609, 1518, 1501 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O: C, 65.35; H, 7.73; N, 5.86. Found C, 65.04; H, 7.88; N, 5.66.

### 実施例 3 1 (化合物 3 1 の製造)

7-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.45 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルほう酸 (0.23 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (1.5 ml)、エタノール (1.5 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.05 g) を加え、アルゴン雰囲気下で3時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-シクロプロピル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 3 1) (0.25 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 117-120 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.55-0.62 (2H, m), 0.85-0.93 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21-1.76 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.74 (2H, m), 2.90 (2H, t-like), 3.34 (2H, dt, J = 8.0, 11.4 Hz), 3.43-3.59 (6H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.36 (3H, m), 7.42-7.54 (7H, m). Anal. calcd. for



$C_{39}H_{49}N_3O_4$ : C, 75.09; H, 7.92; N, 6.74. Found C, 75.09; H, 8.14; N, 6.78.

### 実施例 3 2 (化合物 3 2 の製造)

1-ベンジル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.15 g) を DMF (4 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.06 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.09 g)、トリエチルアミン (0.23 ml) の THF (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製した。酢酸エチルに溶かし、4N塩酸-酢酸エチルを加え、溶媒を留去し、1-ベンジル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 3 2) (0.14 g) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 0.87 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.65-2.15 (4H, m), 2.57 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 2.81 (2H, s), 3.25-3.45 (7H, m), 3.98-4.13 (5H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27-7.57 (11H, m), 7.67 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 10.04 (1H, s), 10.44 (1H, br). IR (KBr)  $\nu$ : 2963, 2868, 1655, 1607, 1518, 1499  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $C_{42}H_{49}N_3O_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.74; H, 7.39; N, 5.81. Found C, 69.35; H, 7.40; N, 5.84.

### 25 実施例 3 3 (化合物 3 3 の製造)

1-ベンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.11 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25

ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.15 g)、トリエチルアミン (0.44 ml) の THF (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
5 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、  
1-ベンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド  
10 (化合物 33) (0.26 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 127-131 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.75 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 2.85 (2H, t-like), 3.31-3.38 (4H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.01-4.05 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.61 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.56 (14H, m). IR (KBr) ν: 2934, 2851, 1651, 1601, 1514, 1501 cm<sup>-1</sup>.  
15 Anal. calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>O: C, 76.13; H, 7.65; N, 6.19. Found C, 76.19; H, 7.55; N, 6.19.

#### 実施例 34 (化合物 34 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-シクロヘキシルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を THF (3 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.09 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.14 g)、トリエチルアミン (0.36 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。ジエチルエーテル-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、  
20  
25

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルメチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物34)(0.28g)を淡黄色結晶として得た。

- 5 mp 115-117 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.93-1.84 (19H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.91 (2H, t-like), 3.22 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.30-3.46 (4H, m), 3.50-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.56 (7H, m). IR (KBr) ν: 2924, 10  
2849, 1651, 1605, 1516, 1499 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.96; H, 8.45; N, 6.18. Found C, 75.93; H, 8.58; N, 6.21.

#### 実施例35 (化合物35の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロプロピルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.35g)  
15 をTHF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(0.14ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(25ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.20g)、トリエチルアミン(0.56ml)のTHF(10ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロプロピル  
25 メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物35)(0.36g)を黄色結晶として得た。mp 92-94 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.26-0.33 (2H, m), 0.60-0.69 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.05-1.18 (1H, m), 1.22-2.05 (8H, m), 2.21 (3H, s),

2.59-2.67 (1H, m), 2.95 (2H, t-like), 3.25 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.32-3.58 (8H, m), 3.80 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.93-4.18 (4H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.29 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.41-7.58 (7H, m). IR (KBr)  $\nu$ : 3289, 2940, 2870, 1651, 1607, 1516, 1499  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 75.32; H, 8.06; N, 6.59.

5 Found C, 75.21; H, 8.12; N, 6.49.

### 実施例 36 (化合物 36 の製造)

1-シクロプロピルメチルー7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.11 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチルーN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.14 g)、トリエチルアミン (0.41 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製した。酢酸エチルに溶かし、4N塩酸-酢酸エチルを加え、溶媒を留去し、1-シクロプロピルメチルー7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチルーN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 36) (0.32 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.29-0.31 (2H, m), 0.54-0.57 (2H, m), 0.88 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.06-1.13 (1H, m), 1.45-1.63 (2H, m), 1.70-2.20 (4H, m), 2.57 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 2.89 (2H, br), 3.25-3.46 (9H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 4.10-4.14 (5H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 7.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.03-7.11 (1H, m), 7.44-7.59 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 10.07 (1H, s), 10.63 (1H, br).

### 実施例 37 (化合物 37 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロブチルメチル-  
 2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.25g)  
 をTHF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(0.1ml)、DMF  
 (触媒量)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTH  
 5 F(25ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラ  
 ン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.13g)、トリエチルアミン(0.  
 4ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で  
 一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層  
 を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留  
 10 去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/  
 トリエチルアミン)で精製した。酢酸エチルに溶かし、4N塩酸-酢酸エチルを  
 加え、溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シ  
 クロブチルメチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピ  
 ラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-  
 15 ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド二塩酸塩(化合物37)(0.27g)を  
 淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.24-1.58 (4H, m), 1.73-2.15  
 (1H, m), 2.57 (3H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.60-2.85 (3H, m), 3.20-3.49 (10H, m),  
 3.96-4.13 (5H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 6.97-7.02 (3H, m), 7.40-7.63 (7H, m),  
 20 7.80 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.02 (1H, s), 10.41 (1H, s). Anal. calcd. for  
 C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·2HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 65.50; H, 7.78; N, 5.59. Found C, 65.51; H, 7.77;  
 N, 5.24.

### 実施例38 (化合物38の製造)

1-フェニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-  
 25 ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.2g)をDMF(6  
 ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.08ml)を加え、室温で30分  
 間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(25ml)に懸濁し、4-  
 [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]  
 アニリン(0.12g)、トリエチルアミン(0.31ml)のTHF(5ml)

溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）で精製した。酢酸エチルに溶かし、4 N塩酸－酢酸エチルを加え、溶媒を留去し、1－フェニル－7－[4－（2－プロポキシエトキシ）フェニル]－N－[4－[[N－メチル－N－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ]メチル]フェニル]－2, 3－ジヒドロ－1H－1－ベンゾアゼピン－4－カルボキサミド塩酸塩（化合物38）（0.17 g）を黄色結晶として得た。

mp 223-224 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.58 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.84 (2H, br), 3.22-3.46 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.75-4.12 (5H, m), 4.15 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.39-4.46 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.98-7.07 (4H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, s), 9.96 (1H, br), 10.07 (1H, s). IR (KBr) ν: 2961, 2928, 2863, 1651, 1593, 1520, 1495 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 71.23; H, 7.14; N, 6.08. Found C, 71.56; H, 7.17; N, 6.18.

### 実施例39（化合物39の製造）

7－[4－（2－ブトキシエトキシ）フェニル]－1－フェニル－2, 3－ジヒドロ－1H－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸（0.25 g）をTHF（5 ml）に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル（0.1 ml）、DMF（触媒量）を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF（25 ml）に懸濁し、4－[N－メチル－N－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノメチル]アニリン（0.13 g）、トリエチルアミン（0.38 ml）のTHF（5 ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）で精製し、7－[4－（2－ブトキシエトキシ）フェニル]－1－フェ

ニル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物39) (0.21g) を黄色アモルファスとして得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.49 (2H, m), 1.55-1.74 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.36 (2H, dt, J = 3.2, 10.8 Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.88-7.02 (5H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.48-7.53 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz). IR (KBr) ν: 2953, 2934, 2847, 1653, 1595, 1520, 1495 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>O: C, 75.93; H, 7.51; N, 6.32. Found C, 75.80; H, 7.40; N, 6.30.
- 10

#### 実施例40 (化合物40の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-(3-メトキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.15g) をTHF (5ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.06ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (30ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.07g)、トリエチルアミン (0.2ml) のTHF (5ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-(3-メトキシフェニル) -N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物40) (0.11g) を淡黄色結晶として得た。
- 15
- 20
- 25

mp 94-97 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27-1.76 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 2.95 (2H, t-like), 3.36 (2H, dt, J = 3.4, 11.5 Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.76-3.87 (4H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.43-6.62 (3H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.30 (3H, m), 7.40-7.54 (7H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz). IR (KBr) ν: 2955, 2845, 1661, 1595, 1516, 1493 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 74.86; H, 7.45; N, 6.09. Found C, 74.52; H, 7.66; N, 6.19.

#### 実施例 4 1 (化合物 4 1 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.08 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (20 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.1 g)、トリエチルアミン (0.3 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 4 1) (0.22 g) を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.54-1.74 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.90 (2H, t-like), 3.37 (2H, dt, J = 2.2, 12.7 Hz), 3.52-3.58 (4H, m), 3.78-3.83 (7H, m), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.85-7.05 (7H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.46-7.59 (7H, m).

#### 実施例 4 2 (化合物 4 2 の製造)



- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.2 g)をTHF(5 ml)に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(0.05 ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(20 ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.11 g)、トリエチルアミン(0.3 ml)のTHF(5 ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-プロポキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物42)(0.2 g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.48 (2H, m), 1.54-1.86 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 2.88 (2H, t-like), 3.36 (2H, dt, J = 3.4, 11.0 Hz), 3.52-3.58 (5H, m), 3.78-3.83 (4H, m), 3.90 (2H, t, J = 10.1 Hz), 4.00-4.17 (4H, m), 6.84-7.03 (7H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.45-7.61 (7H, m). IR (KBr) ν: 2936, 2872, 1651, 1607, 1495 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例43 (化合物43の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.25 g)をTHF(5 ml)に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(0.1 ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(30 ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.13 g)、トリエチルアミン(0.35 ml)のTHF(5 ml)溶液中に氷冷下、滴下した。

窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（化合物43）（0.28 g）を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.48 (4H, m), 1.54-1.74 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.58-2.67 (1H, m), 2.91 (2H, t-like), 3.37 (2H, dt, J = 3.0, 11.2 Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.78-3.83 (4H, m), 4.01-4.19 (4H, m), 5.95 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97-7.03 (3H, m), 7.26-7.37 (3H, m), 7.46-7.59 (7H, m). IR (KBr) ν: 2951, 2872, 1651, 1607, 1514, 1487 cm<sup>-1</sup>.

#### 15 実施例44（化合物17の製造）

1-(N-アセチルグリシル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（0.5 g）をオキシ塩化リン（25 ml）に溶かし、室温で7時間、ついで50℃、2時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（化合物44）（0.26 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 125-128 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.48 (2H,

m), 1.54-1.76 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 2.96 (2H, t-like), 3.36 (2H, dt,  $J = 2.6, 11.0$  Hz), 3.52-3.58 (4H, m), 3.72 (2H, t-like), 3.80 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.15 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 6.33 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26-7.56 (8H, m), 7.76 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2936, 2870, 1651, 1599, 1516, 1495  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 72.26; H, 7.28; N, 8.43. Found C, 72.16; H, 7.10; N, 8.51.

#### 実施例 45 (化合物 45 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.13 g)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン二塩酸塩 (0.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.06 g) を DMF (20 ml) に懸濁し、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.15 g)、トリエチルアミン (0.18 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、室温で、一晚攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 45) (0.087 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 115-123  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.76 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.94 (2H, t-like), 3.36 (2H, dt,  $J = 2.6, 11.2$  Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.81 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 4.01-4.19 (6H, m), 5.93 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.43-7.60 (9H, m). IR (KBr)  $\nu$ : 2932, 2870, 2843, 1659, 1597,

1526, 1518, 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4 6 (化合物 4 6 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (4-スルファモイル  
フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.  
5 15 g)、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)  
アミノメチル] アニリン二塩酸塩 (0. 11 g)、1-ヒドロキシベンゾトリア  
ゾール (0. 06 g) をDMF (20 ml) に懸濁し、氷冷下、1-エチル-3-  
- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 16 g)、トリ  
エチルアミン (0. 2 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、  
10 室温で、一晚攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去  
した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)  
により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7- [4-  
- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -N- [4- [ [N-メチル-N- (テト  
15 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1- (4-  
スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-  
カルボキサミド (化合物 4 6) (0. 085 g) を黄色結晶として得た。  
mp 108-111  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.33-1.48 (2H,  
m), 1.54-1.75 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.57-2.67 (1H, m), 2.78-2.94 (2H, m),  
20 3.33 (2H, t,  $J = 10.3$  Hz), 3.46-3.58 (4H, m), 3.78-3.82 (4H, m), 3.97-4.02  
(2H, m), 4.06-4.14 (2H, m), 6.78 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 8.8$   
Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.36-7.63 (9H, m), 8.16 (1H, s).

#### 実施例 4 7 (化合物 4 7 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (N, N-ジメチル-  
25 4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン  
-4-カルボン酸 (0. 3 g)、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-  
ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン二塩酸塩 (0. 19 g)、1-ヒ  
ドロキシベンゾトリアゾール (0. 07 g) をDMF (25 ml) に懸濁し、氷  
冷下、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

(0.15 g)、トリエチルアミン (0.37 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、室温で、一晚攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N,N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物47) (0.12 g) を無色結晶として得た。

mp 94-98 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22-1.74 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 2.70 (6H, s), 3.02 (2H, t-like), 3.36 (2H, dt, J = 2.6, 11.0 Hz), 3.53-3.60 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.85-4.14 (4H, m), 4.18 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.63 (9H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz).

#### 実施例48 (化合物48の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.4 g) を THF (7 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.19 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン二塩酸塩 (0.28 g)、トリエチルアミン (0.5 ml) の THF (5 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N-

メチルー４－スルファモイルフェニル)－N－[４－[[N－メチルーN－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)アミノ]メチル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１H－１－ベンゾアゼピン－４－カルボキサミド(化合物４８)(０．２８g)を淡黄色結晶として得た。

- 5 mp 96-99 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29-1.71 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.59 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 2.95 (2H, t-like), 3.35 (2H, dt, J = 2.6, 11.4 Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.79-3.88 (4H, m), 3.99-4.17 (4H, m), 4.66 (1H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.66 (12H, m), 8.05 (1H, d, J = 9.6 Hz). IR (KBr) ν: 2942, 2853, 1661, 1590, 1495 cm<sup>-1</sup>.
- 10

#### 参考例 9 8

塩化プロピオニル(１．０m l)を７－(２－プロポキシエトキシ)－２，３－ジヒドロ－１H－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル(０．２g)、炭酸カリウム(２．２g)のDMF(１０m l)懸濁液中に氷冷下、滴下した。

- 15 窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)を用いて精製し、１－プロピオニルー７－(２－プロポキシエトキシ)－２，３－ジヒドロ－１H－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル(０．２g)を
- 20 淡黄色オイルとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.88-3.10 (1H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.80-3.83 (5H, m), 4.18 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.75-4.80 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, s). IR (neat) ν: 2948, 2874, 1713, 1661 cm<sup>-1</sup>.
- 25

#### 参考例 9 9

１－プロピオニルー７－(２－プロポキシエトキシ)－２，３－ジヒドロ－１H－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル(０．２g)をメタノール(２

5 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で、一晚攪拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-プロピオニル-7-(2-プロポキシエトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.78-4.80 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.83 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2940, 2876, 1705 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 100

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g)、n-ブチルアルデヒド (1.3 ml)、酢酸 (0.41 ml) を1, 2-ジクロロエタン (20 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (3.8 g) を加え、室温で、一晚攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、7-ブロモ-1-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.9 g) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.45 (2H, m), 1.56-1.72 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.19-3.31 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.57 (1H, s).

#### 参考例 101

7-ブロモ-1-ブチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g)、4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル

ほう酸 (0.66 g)、1 M炭酸カリウム水溶液 (4 ml)、エタノール (4 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-ブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.5 g) を淡黄色オイルとして得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.91-1.01 (6H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 1.57-1.73 (4H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.25-3.37 (4H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37-7.51 (4H, m), 7.76 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2959, 2928, 2870, 1698, 1607, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

15 参考例 102

1-ブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.5 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (17 ml) を加え、50℃、5時間加熱攪拌した。濃縮後、1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.38 g) を黄色結晶として得た。

- 25 mp 176-177 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.91-1.02 (6H, m), 1.35-1.46 (2H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 2.84 (2H, t-like), 3.32-3.39 (4H, m), 3.52 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.40-7.53 (4H, m), 7.88 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2959, 2932, 2872, 1669, 1607, 1501  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ : C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31. Found C, 73.42; H, 7.86; N, 3.25.



## 参考例 103

4-ブロモ酪酸 t-ブチル (33.5 g) をシクロプロピルアミン (50 ml) 中に 40℃ で滴下し、よう化ナトリウム (22.6 g) を加え、一晚還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗

5 浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去した。減圧蒸留により精製し、N-シクロプロピル-4-アミノ酪酸 t-ブチル (12.6 g) を無色オイルとして得た。

bp 85-90 °C / 5 mm. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.27-0.47 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.3 Hz).

10

## 参考例 104

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (20 g)、N-シクロプロピル-4-アミノ酪酸 t-ブチル (14.5 g)、炭酸ナトリウム (13.8 g)、水 (70 ml)、DMSO (7.0 ml) を 80℃、5 日間、110℃、3 日間加

15 熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、N-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)-N-シクロプロピル-4-アミノ酪酸 t-ブチル (6.4 g) を赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.45-0.52 (2H, m), 0.72-0.78 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.88-1.98 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.66-2.73 (1H, m), 3.29 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.09 (1H, s).

20

## 参考例 105

N-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)-N-シクロプロピル-4-アミノ酪酸 t-ブチル (1 g) を THF (10 ml) に溶かし、カリウム t-ブトキシド (0.59 g) を加え、55℃、1.5 時間加熱した。溶媒を留去し、水で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、1N 塩酸を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて

25

乾燥、溶媒を留去し、7-ブロモ-1-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.44 g) を黄色結晶として得た。  
 mp 225-230 °C (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.42-0.50 (2H, m), 0.80-0.84 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.39 (1H, br).  
 Anal. calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 54.56; H, 4.58; N, 4.55. Found C, 54.20; H, 4.60; N, 4.30.

#### 参考例 106

7-ブロモ-1-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.4 g) を THF (15 ml) に溶かし、氷冷下、塩化オキサリル (0.26 ml)、DMF (触媒量) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (30 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.34 g)、トリエチルアミン (0.9 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し、7-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.55 g) を黄色結晶として得た。

mp 133-136 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.50-0.58 (2H, m), 0.79-0.88 (2H, m), 1.63-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.58-2.71 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.37 (2H, dt, J = 3.0, 11.4 Hz), 3.46 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.56 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, s), 7.26-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, s). Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.53; H, 6.32; N, 8.23. Found C, 63.30; H, 6.26; N, 8.15.

## 参考例 107

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を DMF (3 ml) に溶かし、60%水素化ナトリウム (0.05 g) の DMF (1 ml) 懸濁液中に氷冷下滴下した。窒素雰囲気下、10分  
5 間攪拌し、ベンジルブロミド (0.15 ml) を加え、45℃、4時間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-ベンジル-7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.75 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.26 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.80 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.22-7.45 (6H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 1703 cm<sup>-1</sup>.

## 15 参考例 108

1-ベンジル-7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g)、4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル  
ほう酸 (0.24 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (2.5 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間  
20 攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-ベンジル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル]-2, 3-ジヒ  
25 ドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.27 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.58-1.70 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.32 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.78-3.83 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07-4.18 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.87 (1H, d,

J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.41 (6H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.83 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 3027, 2874, 1701, 1499  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 109

- 5 1-ベンジル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.27 g) をメタノール (10 ml)、THF (10 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で、一晚攪拌した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ベンジル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.16 g) を黄色結晶として得た。

- 10 mp 139-142 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59-1.70 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.34 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.78-3.84 (2H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.49 (8H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2934, 2870, 1674, 1607, 1501  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ : C, 76.12; H, 6.83; N, 3.06. Found C, 75.77; H, 6.95; N, 3.15.

#### 参考例 110

- 20 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g)、ベンズアルデヒド (0.43 g) を1,2-ジクロロエタン (7 ml) に溶かし、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.43 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で、一晚攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ベンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.49 g) をオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.54-

1. 68 (2H, m), 2. 77 (2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 3. 31 (2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 3. 55 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3. 78-3. 82 (5H, m), 4. 15 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4. 59 (2H, s), 6. 86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6. 97 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7. 26-7. 68 (7H, m), 7. 82-7. 91 (3H, m). IR (neat)  $\nu$ : 2934, 2870, 1703, 1607, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

5 参考例 1 1 1

1-ベンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 49 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、50℃、一晚加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ベンジル-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0. 47 g) を黄色結晶として得た。

mp 133-138 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0. 93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1. 34-1. 45 (2H, m), 1. 54-1. 65 (2H, m), 2. 80 (2H, br), 3. 34 (2H, br), 3. 56 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3. 80 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4. 16 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4. 61 (2H, s), 6. 88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6. 98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7. 26-7. 49 (8H, m), 7. 57 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7. 94 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2957, 2934, 2867, 1674, 1609, 1501  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ : C, 76. 41; H, 7. 05; N, 2. 97. Found C, 76. 06; H, 7. 15; N, 2. 68.

参考例 1 1 2

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 3 g)、シクロヘキサンカルボアルデヒド (0. 43 g) を1, 2-ジクロロエタン (5 ml) に溶かし、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0. 32 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で、3. 5時間攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼ

ピン-4-カルボン酸メチル (0.37 g) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.89-1.81 (15H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.81 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.19 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78-3.82 (5H, m), 4.15 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.51 (4H, m), 7.76 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2930, 2849, 1699, 1607, 1499 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 113

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.37 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 ml) を加え、室温で、一晚攪拌した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロヘキシルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.32 g) を黄色結晶として得た。mp 124-125 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.90-1.85 (15H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.83 (2H, t-like), 3.22 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.32 (2H, t-like), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39-7.53 (4H, m), 7.88 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2926, 1674, 1607, 1499 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.44; H, 8.23; N, 2.93. Found C, 75.46; H, 8.23; N, 2.96.

#### 参考例 114

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g)、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.3 g) を1,2-ジクロロエタン (7 ml) に溶かし、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.43 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で、一晚攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-

1-シクロプロピルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.24-0.32 (2H, m), 0.58-0.67 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.15 (1H, m), 1.34-1.49 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.23 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.39 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73-3.83 (5H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 6.92-7.01 (3H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 7.77 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2953, 2930, 2870, 1699, 1607, 1499 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 115

- 10 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロプロピルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で、一晚攪拌した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
- 15 無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロプロピルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.42 g) を黄色結晶として得た。mp 152-155 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.25-0.33 (2H, m), 0.59-0.68 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05-1.20 (1H, m), 1.30-1.49 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.42 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.93-7.00 (3H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.89 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2959, 2936, 2868, 1669, 1607, 1501 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22. Found C, 74.27; H, 7.45; N, 3.21.

#### 25 参考例 116

7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g)、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.22 g) を1, 2-ジクロロエタン (5 ml) に溶かし、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.33 g) を加え、窒素雰囲気下、

室温で、4時間攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-シクロプロピルメチルー7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.34g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.24-0.32 (2H, m), 0.58-0.67 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.15 (1H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.23 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.39 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.79-3.84 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.38-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2936, 2872, 1699, 1607, 1499 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 117

1-シクロプロピルメチルー7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.34g)をメタノール(25ml)、THF(25ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(7.5ml)を加え、室温で、一晚攪拌した。50℃、1時間加熱し、濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-シクロプロピルメチルー7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.30g)を黄色結晶として得た。

mp 154-156 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.25-0.33 (2H, m), 0.59-0.68 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05-1.18 (1H, m), 1.56-1.74 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.25 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.93-7.00 (3H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.88 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2963, 1669, 1518 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>: C, 74.08; H, 7.41; N, 3.32. Found C, 74.03; H, 7.53; N, 3.27.

#### 参考例 118

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-



- 1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g)、シクロブタンカルボアルデヒド (0.5 g) を1, 2-ジクロロエタン (7 ml) に溶かし、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.43 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で、4時間攪拌した。水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル  
5 で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロブチルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.47 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.54-2.13 (8H, m), 2.70-2.81 (3H, m), 3.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37-7.51 (4H, m), 7.75 (1H, s).

#### 参考例 119

- 15 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロブチルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.47 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、50℃、一晚加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無  
20 水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-シクロブチルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.40 g) を黄色結晶として得た。

mp 110-112 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-2.00 (8H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.71-2.80 (3H, m), 3.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39-7.51 (4H, m), 7.85 (1H, s). Anal. calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>: C, 74.80; H, 7.85; N, 3.12. Found C, 74.51; H, 7.92; N, 2.98.

#### 参考例 120

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.5 g)、ピバル酸銅 (0.05 g) をジクロロメタン (15 ml) に溶かし、トリフェニルビスマスジアセテート (1.1 g) を加え、室温で、一晩攪拌した。3N塩酸中に注ぎ、攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、  
5 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-ブロモ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.27 g) を黄色結晶として得た。

- 10 mp 104-106 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.82 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.76 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.78 (3H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.22-7.30 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.62 (1H, s). IR (KBr) ν: 2949, 1705 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 60.35; H, 4.50; N, 3.91. Found C, 60.19; H, 4.28; N, 3.85.

参考例 1 2 1

- 15 7-ブロモ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.27 g)、4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.23 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (3 ml)、エタノール (3 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-フェニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.26 g) を黄色結  
25 晶として得た。

mp 117-119 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.57-1.71 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.79 (3H, s), 3.79-3.84 (4H, m), 4.18 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.87-7.03 (5H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2

Hz), 7.80 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 1705, 1493  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ : C, 76.12; H, 6.83; N, 3.06. Found C, 75.81; H, 6.75; N, 2.77.

## 参考例 1 2 2

1-フェニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、50℃、一晩加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-フェニル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.23 g) を黄色結晶として得た。

mp 135-139 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.95 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.60-1.71 (2H, m), 2.86 (2H, t-like), 3.52 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.80-3.85 (4H, m), 4.18 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 6.90-7.04 (5H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.90 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2963, 2936, 2872, 1674, 1609, 1593, 1493  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : C, 75.82; H, 6.59; N, 3.16. Found C, 75.43; H, 6.37; N, 3.10.

## 参考例 1 2 3

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.5 g)、ピバル酸銅 (0.07 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、トリフェニルビスマスジアセテート (0.78 g) を加え、室温で、一晩攪拌した。3N塩酸中に注ぎ、攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.42 g) を黄色結晶として得た。

mp 80-82 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.56-1.69 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79-3.84 (7H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.87-7.02 (5H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.80 (1H, s). IR (KBr) ν: 2955, 2868, 1705, 1593, 1495 cm<sup>-1</sup>.  
 5 Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>: C, 76.41; H, 7.05; N, 2.97. Found C, 76.30; H, 7.17; N, 2.90.

#### 参考例 1 2 4

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-フェニル-2, 3-ジ  
 10 ヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.37 g) をメ  
 タノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水  
 溶液 (7.5 ml) を加え、室温で、一晚攪拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて  
 中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
 15 グネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキ  
 シ)フェニル]-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン  
 -4-カルボン酸 (0.27 g) を黄色結晶として得た。

mp 129-131 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.49 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79-3.84 (4H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.90-7.04 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90 (1H, s). IR (KBr) ν: 2957, 2870, 1674, 1609, 1593, 1493 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>: C, 76.12; H, 6.83; N, 3.06. Found C, 76.18; H, 6.85; N, 3.21.

#### 参考例 1 2 5

25 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-  
 1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g)、ピバル酸銅 (0.  
 04 g) をジクロロメタン (7 ml) に溶かし、トリ(3-メトキシフェニル)  
 ビスマスジアセテート (1.5 g) を加え、室温で、一晚攪拌した。3 N 塩酸中  
 に注ぎ、攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
5 メチル（0.16 g）を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.79-3.84 (4H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.42-6.60 (3H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.26 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.78 (1H, s). IR (neat) ν: 2955, 2932, 2870, 1705 cm<sup>-1</sup>.  
10

#### 参考例 126

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.16 g）をメタノール（25 ml）、THF（25 ml）に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液（2.8 ml）を加え、50℃、一晩加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.16 g）を黄色結晶として得た。  
15

mp 154-156 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.87 (2H, t-like), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79-3.84 (4H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.45-6.61 (3H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13-7.24 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, s). Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>: C, 73.90; H, 6.82; N, 2.87. Found C, 73.73; H, 6.72; N, 2.83.  
25

#### 参考例 127

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-

1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g)、ピバル酸銅 (0.06 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、トリ (4-メトキシフェニル) ビスマスジアセテート (1.5 g) を加え、室温で、一晩攪拌した。3 N塩酸中に注ぎ、攪拌後、1 N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.38 g) を黄色オイルとして得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.56 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.72-3.83 (10H, m), 4.16 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 6.96-7.04 (4H, m), 7.30 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.82 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2955, 1705, 1609, 1508, 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

15 参考例 128

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.38 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え、50℃、一晩加熱した。濃縮後、1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.27 g) を黄色結晶として得た。

- 25 mp 164-166 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.34-1.49 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 2.83 (2H, t-like), 3.55 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.74-3.83 (7H, m), 4.16 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 6.85-7.06 (7H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.92 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2957, 2928, 2868, 1674, 1609, 1508, 1493  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for

$C_{30}H_{33}NO_5$ : C, 73.90; H, 6.82; N, 2.87. Found C, 73.87; H, 6.89; N, 2.70.

参考例 129

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g)、ピバル酸銅 (0.04 g) をジクロロメタン (7 ml) に溶かし、トリ (4-プロポキシフェニル) ビスマスジアセテート (1.1 g) を加え、室温で、一晩攪拌した。3 N 塩酸中に注ぎ、攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) を黄色オイルとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.04 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.71-3.83 (7H, m), 3.90 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.14-4.18 (2H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 6.96-7.02 (4H, m), 7.29 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.82 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2957, 2934, 2870, 1705, 1622, 1609, 1507, 1489  $\text{cm}^{-1}$ .

参考例 130

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) をメタノール (50 ml)、THF (50 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、50℃、一晩加熱した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.21 g) を黄色結晶として得た。

mp 182-185 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.04 (3H, t,

J = 7.6 Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.83 (2H, t-like), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76 (2H, t-like), 3.80 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.84-7.05 (7H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, s). IR (KBr)  $\nu$ : 2959, 2934, 2872, 1669, 1609, 1508, 1493  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ : C, 74.54; H, 7.23; N, 2.72. Found C, 74.19; H, 7.32; N, 2.87.

### 参考例 1 3 1

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g)、ピバル酸銅 (0.05 g) をジクロロメタン (7 ml) に溶かし、トリ (3,4-メチレンジオキシフェニル) ビスマスジアセテート (1.3 g) を加え、室温で、一晚攪拌した。3N塩酸中に注ぎ、攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.79-3.84 (5H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.94 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.80 (1H, s). IR (neat)  $\nu$ : 2955, 2932, 2870, 1703, 1609, 1485  $\text{cm}^{-1}$ .

### 参考例 1 3 2

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶か



し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、2 時間還流した。濃縮後、1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.26 g) を黄色結晶として得た。

mp 145-148 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.95 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.01 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.91 (1H, s). IR (KBr) ν: 2932, 2867, 1678, 1609, 1486 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>: C, 71.84; H, 6.23; N, 2.79. Found C, 71.61; H, 6.19; N, 2.62.

#### 15 参考例 133

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1 g)、ピリジン (2 ml) を THF (25 ml) に溶かし、氷冷下、塩化クロロアセチル (1 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、室温で、1 時間攪拌し、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロロアセチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.1 g) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.69 (4H, m), 2.78-3.13 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80-3.84 (5H, m), 3.93 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.11-4.20 (3H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.58 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, s).

## 参考例 134

- 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-クロロアセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.1 g) を DMF (30 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (0.23 g) を加え、65℃、  
5 1時間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、淡黄色オイル (0.8 g) を得た。THF (50 ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (1.1 g)、水 (触媒量) を加え、50℃、1.5時間加熱した。溶媒を留去し、  
10 し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し、淡黄色オイル (0.7 g) を得た。THF (15 ml) に溶かし、ピリジン (0.7 ml)、無水酢酸 (0.25 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で、一晚撹拌した。  
15 溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-(N-アセチルグリシル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.67 g) を無色結晶として得た。
- 20 mp 130-134 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26-1.69 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.76-3.12 (3H, m), 3.51-3.62 (3H, m), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 4.0, 18.0 Hz), 4.73-4.80 (1H, m), 6.42 (1H, br), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49-7.56 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.72 (1H, s). IR (KBr) ν: 3316, 2951, 2934, 2870, 1713, 1661 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found C, 67.84; H, 6.74; N, 5.61.
- 25

## 参考例 135

1-(N-アセチルグリシル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.

2 g) をメタノール (50 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え、室温で、一晩撹拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1 - (N - アセチルグリシル) - 7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (1.1 g) を無色結晶として得た。

mp 196-201 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26-1.69 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.78-3.15 (3H, m), 3.53-3.62 (3H, m), 3.82 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.19 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 4.0, 18.0 Hz), 4.75-4.82 (1H, m), 6.53 (1H, br), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.58 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.81 (1H, s). IR (KBr) ν: 2951, 2872, 1669 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 66.86; H, 6.75; N, 5.78. Found C, 66.65; H, 6.73; N, 5.97.

#### 参考例 136

15 1 - (N - アセチルグリシル) - 7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (0.85 g)、4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノメチル] アニリン二塩酸塩 (0.52 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.3 g) を DMF (20 ml) に懸濁し、氷冷下、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 g)、トリエチルアミン (1.7 ml)、4 - ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、室温で、一晩撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により  
25 精製し、1 - (N - アセチルグリシル) - 7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - N - [4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (1.1 g) を淡黄色アモルファスとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25-1.75 (8H, m), 2.05 (3H, s),

2.19 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 2.86-3.14 (3H, m), 3.37 (2H, dt,  $J = 2.6$ , 11.0 Hz), 3.53-3.71 (5H, m), 3.82 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.11-4.28 (3H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 6.49 (1H, br), 7.02 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24-7.33 (4H, m), 7.43-7.61 (6H, m), 8.09 (1H, s).

5 参考例 137

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロロアセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.75 g)、チオアセトアミド(0.36 g)をトルエン(25 ml)に懸濁し、90℃、1時間加熱した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.17 g)を黄色オイルとして得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.26-1.65 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 3.56 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.95 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 5.92 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.43 (2H, s), 7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, s).

20 参考例 138

7-ブロモ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.68 g)をジクロロメタン(15 ml)に溶かし、氷冷下、クロロスルホン酸(0.32 ml)を滴下した。室温で、30分間攪拌後、クロロスルホン酸(0.2 ml)を追加し、室温で、10分間攪拌した。反応液を氷冷下、アンモニア水(10 ml)中に滴下し、30分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に熱酢酸エチルを加え、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去した。析出した7-ブロモ-1-(4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.33 g)をろ取、酢酸エチル-ヘキサンで洗い、黄色結晶として得た。

mp 200–203 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.89 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.65 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9.2 Hz). IR (KBr) ν: 1713 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 49.44; H, 3.92; N, 6.41. Found C, 49.30; H, 4.20; N, 6.04.

## 参考例 139

7-ブロモ-1-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.22 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (3 ml)、エタノール (5 ml)、トルエン (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で3時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.34 g) を黄色結晶として得た。

mp 163–165 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35–1.46 (2H, m), 1.56–1.66 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79 (3H, s), 3.79–3.92 (4H, m), 4.18 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.73 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50–7.56 (3H, m), 7.71–7.77 (4H, m). IR (KBr) ν: 2957, 2934, 2870, 1705, 1590, 1493 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O: C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09. Found C, 65.04; H, 6.35; N, 4.91.

## 25 参考例 140

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.34 g) をメタノール (50 ml)、THF (15 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、2時間、還流した。濃縮後、

1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-  
ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-スルファモイルフェニル)-2,  
3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.3 g)を黄色  
5 結晶として得た。

mp 185-195 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27-1.46 (2H,  
m), 1.55-1.66 (2H, m), 2.92 (2H, t-like), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H,  
t, J = 4.9 Hz), 3.90 (2H, t-like), 4.19 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.73 (2H, s),  
6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz),  
10 7.52-7.56 (3H, m), 7.72-7.76 (3H, m), 7.85 (1H, s). Anal. calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:  
C, 64.91; H, 6.01; N, 5.22. Found C, 65.08; H, 6.17; N, 5.03.

#### 参考例 141

7-ブロモ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-  
4-カルボン酸メチル(0.4 g)をジクロロメタン(10 ml)に溶かし、氷  
15 冷下、クロロスルホン酸(0.74 ml)を滴下した。室温で、30分間攪拌後、  
クロロスルホン酸(0.37 ml)を追加し、室温で、30分間攪拌した。反応  
液を氷冷下、2Mジメチルアミンメタノール溶液(35 ml)中に滴下し、室温  
で、一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有  
機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒  
20 を留去し、7-ブロモ-1-(N,N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-  
2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.  
37 g)を黄色結晶として得た。

mp 210-213 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.69 (6H, s), 2.90 (2H, t, J = 5.1 Hz),  
3.79 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H,  
25 d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 7.68 (1H,  
d, J = 2.2 Hz). IR (KBr) ν: 2955, 1709, 1595, 1582, 1501, 1483 cm<sup>-1</sup>. Anal.  
calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51.62; H, 4.55; N, 6.02. Found C, 51.60; H, 4.55;  
N, 5.78.

#### 参考例 142

- 7-プロモ-1-(N, N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.35 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸(0.19 g)、1M炭酸カリウム水溶液(2 ml)、エタノール(2 ml)、トルエン(50 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04 g)を加え、アルゴン雰囲気下で6時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N, N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.35 g)を無色結晶として得た。

- mp 150-153 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.66 (4H, m), 2.69 (6H, s), 2.93 (2H, t-like), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80-3.89 (4H, m), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51-7.62 (5H, m), 7.71 (1H, s), 7.78 (1H, s). IR (KBr) ν: 2959, 2868, 1709, 1590, 1495 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 66.41; H, 6.62; N, 4.84. Found C, 66.25; H, 6.89; N, 4.76.
- 参考例 143

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N, N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.34 g)をメタノール(50 ml)、THF(50 ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、室温で一晩攪拌後、60°C、1時間加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N, N-ジメチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.33 g)を黄色結晶として得た。

mp 236-238 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.93 (2H, t-like), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.91 (2H, t-like), 4.19 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.52-7.63 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, s). IR (KBr) ν: 2959, 2934, 2872, 1671, 1590, 1501, 1491 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 65.94; H, 6.43; N, 4.96. Found C, 65.82; H, 6.46; N, 4.85.

#### 参考例 1 4 4

7-ブロモ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶かし、氷冷下、クロロスルホン酸 (0.93 ml) を滴下した。室温で、1時間攪拌し、反応液を氷冷下、40%メチルアミン水溶液 (20 ml) 中に滴下し、室温で、一晩攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1 g) を黄色結晶として得た。

mp 201-204 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.65 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.57-7.69 (4H, m). IR (KBr) ν: 3277, 2953, 1705, 1595, 1501 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 50.56; H, 4.24; N, 6.21. Found C, 50.62; H, 4.20; N, 6.48.

#### 参考例 1 4 5

7-ブロモ-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.69 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (8 ml)、エタノール (8 ml)、トルエン (100 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.13 g) を加え、アルゴン雰囲気下で2.5時間還流した。酢



酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.1 g）を無色結晶として得た。

mp 142-146 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35-1.46 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 2.65 (3H, d, J = 5.6 Hz), 2.92 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80-3.92 (4H, m), 4.10-4.21 (3H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.77 (1H, s). IR (KBr) ν: 2957, 1709, 1590, 1495 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 65.94; H, 6.43; N, 4.96. Found C, 65.76; H, 6.36; N, 4.81.

#### 参考例 146

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.1 g）をメタノール（100 ml）、THF（100 ml）に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液（19 ml）を加え、50°C、6時間加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(N-メチル-4-スルファモイルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（1 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 208-210 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31-1.50 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.65 (3H, d, J = 5.6 Hz), 2.92 (2H, t-like), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.91 (2H, t-like), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.27 (1H, q, J = 5.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.56 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.86 (1H, s). IR (KBr) ν: 2959, 2932,

2872, 1682, 1590, 1493  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09. Found C, 65.18; H, 6.01; N, 5.02.

#### 実施例 49 (化合物 49 の製造)

1-アリル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-  
 5 1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (180 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を 1 滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (152 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]  
 10 メチル]アニリン (113 mg)、トリエチルアミン (516 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル =  
 15 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 1-アリル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 49) (125 mg) を得た。

m. p. 110.0-111.0 °C

20  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J=7.6$  Hz), 1.59-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.91 (br, 2H), 3.30-3.43 (m, 4H), 3.51 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 3.57 (s, 2H), 3.80 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 3.97-4.06 (m, 4H), 4.16 (t, 2H,  $J=5.2$  Hz), 5.28 (d, 2H,  $J=12.8$  Hz), 5.95 (br, 1H), 6.89 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 6.99 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.37-7.56 (m, 8H).

25 元素分析  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 74.18; H, 7.75; N, 6.83; Found. C, 73.87; H, 7.95; N, 6.78.

#### 実施例 50 (化合物 50 の製造)

1-アリル-7-ブロモ-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾア

ゼピン-4-カルボキサミド (262 mg)、4-ブトキシエトキシフェニルホウ酸 (169 mg)、炭酸カリウム (196 mg) をトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (45 mg)

- 5 を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 16)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として1-アリル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物50) (46 mg) を得た。

m. p. 103.0-104.0 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.49 (m, 2H),  
15 1.58-1.82 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.67 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.93-4.10 (m, 4H), 4.16 (t, 2H, J=4.6 Hz), 5.29 (d, 2H, J=14.0 Hz), 5.95 (br, 1H), 6.90 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.38-7.56 (m, 8H).

実施例51 (化合物51の製造)

- 20 1-(2-メトキシベンジル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (190 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた。次いで0℃で塩化チオニル (139 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で1時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロ  
25 フラン (25 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (104 mg)、トリエチルアミン (476 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において3.5時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去

して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：８）、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として１－（２－メトキシベンジル）－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－７－（４－プロポキシエトキシフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボキサミド（化合物５１）（１６９ｍｇ）を得た。

m. p. 118.0-119.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.59-1.82 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.89 (br, 2H), 3.30-3.42 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.89 (s, 3H), 4.04 (d, 2H, J=11.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.92-6.99 (m, 4H), 7.16 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.43-7.56 (m, 7H).  
 元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 74.47 ; H, 7.42 ; N, 6.06 ; Found. C, 74.20 ; H, 7.53 ; N, 6.02.

#### 15 実施例５２（化合物５２の製造）

７－（４－プロポキシエトキシフェニル）－１－（２－メトキシベンジル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸（２３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液にDMFを一滴加えた。次いで０℃で塩化チオニル（１６４ｍｇ）を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で１時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン（２５ｍｌ）に懸濁させ、４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕アニリン（１２１ｍｇ）、トリエチルアミン（５５８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に０℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において３．５時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

25 有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：８）、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として７－（４－プロポキシエトキシフェニル）－１－（２－メトキシベンジル）－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕

ル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド  
(化合物 5 2) (236 mg) を得た。

m. p. 111.5-112.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.25-1.44 (m, 2H),

5 1.50-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.52-3.57 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.89 (s, 3H), 4.04 (d, 2H, J=11.8 Hz), 4.15 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.92-6.99 (m, 4H), 7.16 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.44-7.57 (m, 7H).

10 元素分析 C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 74.88 ; H, 7.60 ; N, 5.96 : Found. C, 74.62 ; H, 7.39 ; N, 5.89.

#### 実施例 5 3 (化合物 5 3 の製造)

1 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - (4 - プロポキシエトキシフェニル) -  
2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (110 mg) のテト  
15 ラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0 °C で塩化チオ  
ニル (80 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間撹拌した。減  
圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフ  
ラン (25 ml) に懸濁させ、4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン -  
4 - イル) アミノ] メチル] アニリン (60 mg)、トリエチルアミン (273 m  
20 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0 °C において加えた。室温で、窒  
素雰囲気下において 5 時間撹拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して  
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノー  
ル : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶とし  
25 て 1 - (3 - メトキシベンジル) - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒド  
ロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - (4 - プロポキシエト  
キシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド  
(化合物 5 3) (62 mg) を得た。

m. p. 113.0-114.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.56-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.62 (br, 1H), 2.86 (br, 2H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.03 (d, 2H, J=9.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.45-7.56 (m, 7H).

#### 実施例 5 4 (化合物 5 4 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (150mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (107mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (25ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (79mg)、トリエチルアミン (363mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1:8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 5 4) (29mg) を得た。

m. p. 107.5-108.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.57-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.86 (br, 2H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.03 (d, 2H, J=9.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.44-7.55 (m, 7H).

元素分析 C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 75.08 ; H, 7.59; N, 5.97 : Found. C, 74.74 ; H,

7.52 ; N, 5.91.

# 実施例 55 (化合物 55 の製造)

1 - (4-メトキシベンジル) - 7 - (4-プロポキシエトキシフェニル) -  
 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (110 mg) のテト  
 5 ラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオ  
 ニル (96 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間撹拌した。減  
 圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフ  
 ラン (30 ml) に懸濁させ、4 - [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-  
 4-イル) アミノ] メチル] アニリン (71 mg)、トリエチルアミン (328 m  
 10 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒  
 素雰囲気下において終夜撹拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層  
 を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得  
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール:  
 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 1  
 15 - (4-メトキシベンジル) - N - [4 - [[N-メチル-N- (テトラヒドロピ  
 ラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - (4-プロポキシエトキシ  
 フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化  
 合 55) (86 mg) を得た。

m. p. 160.0-161.0 °C

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.8 Hz), 1.58-1.80 (m, 6H), 2.21  
 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.81 (br, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J=6.6  
 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.78-3.82 (m, 5H), 4.03 (d, 2H, J=9.4 Hz), 4.16 (t, 2H,  
 J=5.2 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.89-7.00 (m, 5H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.45-7.56 (m,  
 7H).

25 元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.4H<sub>2</sub>O Calcd. C, 74.08 ; H, 7.43 ; N, 6.03 : Found. C,  
 73.82 ; H, 7.60 ; N, 5.99.

# 実施例 56 (化合物 56 の製造)

7 - (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (140 mg) のテトラヒ

ドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (100 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (25 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (74 mg)、トリエチルアミン (344 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において 3.5 時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 56) (89 mg) を得た。

15 m. p. 151.0-152.0℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.26-1.46 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.81 (br, 2H), 3.28-3.42 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.77-3.82 (m, 5H), 4.03 (d, 2H, J=10.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.89-7.22 (m, 5H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.45-20 7.56 (m, 7H).

元素分析 C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.3H<sub>2</sub>O Calcd. C, 74.50 ; H, 7.62 ; N, 5.93 : Found. C, 74.34 ; H, 7.62 ; N, 5.96.

#### 実施例 57 (化合物 57 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (250 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (193 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (25 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4



ーイル) アミノ] メチル] アニリン (1 4 3 m g)、トリエチルアミン (6 5 5 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に 0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 5 7) (2 6 0 m g) を得た。

m. p. 131.5-132.5℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.58-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.81 (t, 2H, J=4.2 Hz), 4.03 (d, 2H, J=10.6 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 4H), 7.16 (br, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 7H).

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 71.95 ; H, 7.13 ; N, 6.29 ; Found. C, 71.66 ; H, 7.12 ; N, 6.22.

#### 実施例 5 8 (化合物 5 8 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (2 5 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃で塩化チオニル (1 8 7 m g) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2 5 m l) に懸濁させ、4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (1 3 8 m g)、トリエチルアミン (6 3 8 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に 0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：８）、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として  
 7-（４-ブトキシエトキシフェニル）-N-〔４-〔N-メチル-N-（テトラ  
 ヒドロピラン-４-イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕-１-（３-チエニルメ  
 5 チル）-２，３-ジヒドロ-１-ベンゾアゼピン-４-カルボキサミド（化合物  
 ５８）（２３３ｍｇ）を得た。

m. p. 122.0-123.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.50 (m, 2H),  
 1.60-1.75 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.60 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.32-3.45 (m,  
 10 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 4.05 (d, 2H, J=12.2 Hz), 4.16  
 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 4H), 7.16 (br, 1H), 7.32-  
 7.42 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 7H).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 72.43 ; H, 7.26 ; N, 6.18 ; Found. C, 72.03 ;  
 H, 7.44 ; N, 6.12.

#### 15 実施例 59（化合物 59 の製造）

7-（４-プロポキシエトキシフェニル）-１-（２-チエニルメチル）-２，  
 ３-ジヒドロ-１-ベンゾアゼピン-４-カルボン酸（２４０ｍｇ）のテトラヒ  
 ドロフラン（１０ｍｌ）溶液にDMFを一滴加えた。次いで０℃で塩化チオニル  
 （１８４ｍｇ）を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で１時間攪拌した。減圧  
 20 下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラ  
 ン（３０ｍｌ）に懸濁させ、４-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-４  
 -イル）アミノ〕メチル〕アニリン（１３７ｍｇ）、トリエチルアミン（６２９ｍ  
 ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に０℃において加えた。室温で、窒  
 素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層  
 25 を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得  
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：  
 酢酸エチル＝１：８）、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶としてN  
 -〔４-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-４-イル）アミノ〕メチル〕  
 フェニル〕-7-（４-プロポキシエトキシフェニル）-１-（２-チエニルメ

チル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 59) (152mg) を得た。

m. p. 104.5-105.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.57-1.80 (m, 6H), 2.21  
5 (s, 3H), 2.62 (br, 1H), 2.88 (br, 2H), 3.32-3.41 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.73 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 5H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 8H).

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 72.15 ; H, 7.11 ; N, 6.31 : Found. C, 71.87 ;  
10 H, 6.92 ; N, 6.26.

#### 実施例 60 (化合物 60 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (110mg) のテトラヒ  
ドロフラン (10ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0°C で塩化チオニル  
15 (82mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下  
で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン  
(20ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-  
イル) アミノ] メチル] アニリン (61mg)、トリエチルアミン (279mg)  
のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に 0°C において加えた。室温で、窒素雰  
20 囲気下において 3 時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢  
酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-  
(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒ  
25 ドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-(2-チエニルメチ  
ル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 6  
0) (86mg) を得た。

m. p. 84.0-85.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.34-1.50 (m, 2H),

1. 59-1. 80 (m, 6H), 2. 22 (s, 3H), 2. 66 (br, 1H), 2. 89 (br, 2H), 3. 30-3. 45 (m, 4H), 3. 55 (t, 2H, J=6. 6 Hz), 3. 58 (s, 2H), 3. 80 (t, 2H, J=4. 0 Hz), 4. 04 (d, 2H, J=12. 6 Hz), 4. 16 (t, 2H, J=5. 4 Hz), 4. 73 (s, 2H), 6. 96-7. 06 (m, 5H), 7. 29-7. 33 (m, 3H), 7. 45-7. 56 (m, 8H).

- 5 元素分析  $C_{41}H_{49}N_3O_4S$  Calcd. C, 71. 29 ; H, 7. 33 ; N, 6. 08 ; Found. C, 71. 14 ; H, 7. 12 ; N, 6. 01.

#### 実施例 6 1 (化合物 6 1 の製造)

- 1 - (3 - フリルメチル) - 7 - (4 - プロポキシエトキシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (159 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間撹拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (25 ml) に懸濁させ、4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] アニリン (118 mg)、トリエチルアミン (546 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において 4. 5 時間撹拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 1 - (3 - フリルメチル) - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - (4 - プロポキシエトキシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 6 1) (153 mg) を得た。

m. p. 115. 0-116. 0℃

- 25  $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0. 94 (t, 3H, J=7. 2 Hz), 1. 59-1. 85 (m, 6H), 2. 21 (s, 3H), 2. 65 (br, 1H), 2. 85 (br, 2H), 3. 32-3. 43 (m, 4H), 3. 51 (t, 2H, J=6. 6 Hz), 3. 57 (s, 2H), 3. 81 (t, 2H, J=4. 4 Hz), 4. 04 (d, 2H, J=14. 6 Hz), 4. 17 (t, 2H, J=5. 6 Hz), 4. 41 (s, 2H), 6. 40 (s, 1H), 6. 96-7. 01 (m, 3H), 7. 30 (d, 2H, J=8. 8 Hz), 7. 43-7. 56 (m, 10H).

元素分析  $C_{40}H_{47}N_3O_5$  Calcd. C, 73.93 ; H, 7.29 ; N, 6.47 ; Found. C, 73.53 ;  
H, 7.32 ; N, 6.38.

#### 実施例 6 2 (化合物 6 2 の製造)

7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (3 - フリルメチル) - 2, 3 -  
5 ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (200 mg) のテトラヒド  
ロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (1  
55 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で  
溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2  
5 ml) に懸濁させ、4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)  
10 アミノ] メチル] アニリン (115 mg)、トリエチルアミン (526 mg) のテ  
トラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰  
囲気下において 4.5 時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢  
15 酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7 -  
(4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (3 - フリルメチル) - N - [4 - [[N -  
メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル]  
- 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 6 2)  
(125 mg) を得た。

20 m. p. 116.0 - 117.0 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.25-1.45 (m, 2H),  
1.58-1.81 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.32-3.43 (m,  
4H), 3.56 (t, 2H,  $J=7.0$  Hz), 3.57 (s, 2H), 3.80 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 4.04 (d,  
2H,  $J=10.6$  Hz), 4.16 (t, 2H,  $J=5.4$  Hz), 4.41 (s, 2H), 6.40 (d, 1H,  $J=0.8$  Hz),  
25 6.96-7.01 (m, 3H), 7.30 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.38-7.56 (m, 10H).

元素分析  $C_{41}H_{49}N_3O_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 73.81 ; H, 7.41 ; N, 6.30 ; Found. C,  
73.71 ; H, 7.43 ; N, 6.18.

#### 実施例 6 3 (化合物 6 3 の製造)

7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (2 - エトキシベンジル) - 2,

- 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (138 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (103 mg)、トリエチルアミン (476 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-エトキシベンジル)-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 63) (161 mg) を得た。

m. p. 104.5-105.5 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.32-1.47 (m, 5H), 1.56-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.52-3.57 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.01-4.18 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.89-6.99 (m, 5H), 7.16 (d, 1H, J=6.2 Hz), 7.27-7.37 (m, 4H), 7.44-7.56 (m, 6H).

元素分析 C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 75.28 ; H, 7.72 ; N, 5.85 : Found. C, 74.94 ; H, 7.77 ; N, 5.67.

#### 実施例 64 (化合物 64 の製造)

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-プロポキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (134 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロ

フラン (30 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (100 mg)、トリエチルアミン (455 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において4.5時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-(3-プロポキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド
- 10 (化合物64) (207 mg) を得た。

m. p. 114.5-115.5 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.02 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.86 (br, 2H), 3.30-3.46 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.91 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.04 (d, 2H, J=10.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.57 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 6H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.45-7.56 (m, 7H).
- 15

元素分析 C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 75.48 ; H, 7.85 ; N, 5.74 ; Found. C, 75.21 ; H, 7.85 ; N, 5.64.

## 20 実施例65 (化合物65の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2,5-ジメトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた。次いで0℃で塩化チオニル (134 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で1時間攪拌した。

- 25 減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (100 mg)、トリエチルアミン (455 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：８）、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として  
 7－（４－ブトキシエトキシフェニル）－１－（２，５－ジメトキシベンジル）  
 5 ーN－〔４－〔〔N－メチル－N－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボキサミド（化合物６５）（２１０mg）を得た：

m. p. 143.0-144.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.32-1.45 (m, 2H),  
 10 1.56-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.55 (t, 2H, J=2.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.04 (d, 2H, J=14.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.76-6.89 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 7H).

15 元素分析 C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> Calcd. C, 73.64 ; H, 7.55 ; N, 5.73 : Found. C, 73.37 ; H, 7.63 ; N, 5.66.

#### 実施例６６（化合物６６の製造）

7－（４－ブトキシエトキシフェニル）－１－（２－フルオロベンジル）－２，  
 3－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸（２００mg）のテトラヒ  
 20 ドロフラン（１０ml）溶液にDMFを一滴加えた。次いで０℃で塩化チオニル（１４６mg）を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で１時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン（３０ml）に懸濁させ、４－〔〔N－メチル－N－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕アニリン（１０８mg）、トリエチルアミン（４９６mg）のテトラヒドロフラン（１０ml）溶液に０℃において加えた。室温で、窒  
 25 素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：８）、黄色のアモルファスとして7－（４－ブトキシエトキシフ



エニル) - 1 - (2-フルオロベンジル) - N - [4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 66) (139 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.30-1.50 (m, 2H),

5 1.51-1.82 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.88 (br, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.65 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 12H).

元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.8H<sub>2</sub>O Calcd. C, 73.13 ; H, 7.14 ; N, 5.95 : Found. C,

10 72.93 ; H, 7.22 ; N, 5.79.

#### 実施例 67 (化合物 67 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - 1 - [(1-メチルイミダゾール-2-イル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (140 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次い

15 で 0℃ で塩化チオニル (41 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでこの混合物を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (75 mg)、トリエチルアミン (346 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機

20 層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (酢酸エチル)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル) - 1 - [(1-メチルイミダゾール-2-イル) メチル] - N - [4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 67) (65 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.30-1.45 (m, 2H),

1.55-1.80 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.51 (br, 2H), 2.64 (br, 1H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 5H), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.04 (d, 2H, J=10.2 Hz), 4.17

(t, 2H, J=5.2 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J=1.2 Hz), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 8H).

#### 実施例 68 (化合物 68 の製造)

- 5        7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (70 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (23 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでこの溶液を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (42 mg)、トリエチルアミン (385 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 3)、黄色のアモルファスとして 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 68) (66 mg) を得た。
- 10
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (m, 2H),

- 20    1.58-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.95 (br, 2H), 3.30-3.57 (m, 8H), 3.80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 4.04 (d, 2H, J=10.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.88 (s, 2H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.26-7.60 (m, 8H), 7.80 (d, 1H, J=3.2 Hz).  
元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 70.56 ; H, 7.11 ; N, 8.23 ; Found. C, 70.38 ; H, 7.12 ; N, 8.18.
- 25

#### 実施例 69 (化合物 69 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (380 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (124 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間

5 攪拌した。次いでこの溶液を4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-  
 ール) アミノ] メチル] アニリン (229 mg)、トリエチルアミン (2.1 g)  
 のジクロロメタン (30 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気  
 下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食  
 10 塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチ  
 ル=1:3)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-  
 ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル]  
 -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メ  
 10 チル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミ  
 ド (化合物69) (338 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
 1.50-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.85 (br, 2H), 3.28-3.45 (m,  
 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 4.04 (d, 2H,  
 15 J=11.6 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.44 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.15-7.22  
 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 9H).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 72.64 ; H, 7.58 ; N, 10.33 : Found. C, 72.34 ;  
 H, 7.59 ; N, 10.34.

#### 実施例70 (化合物70の製造)

20 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-5-  
 イル) メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (2  
 00 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた。次い  
 で0℃で塩化チオニル (150 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で  
 1時間攪拌した。次いでこの混合液を4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピ  
 25 ラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (111 mg)、トリエチルアミン (1.  
 0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、  
 窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機  
 層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して  
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノー

ル：酢酸エチル＝１：３）、黄色のアモルファスとして７－（４－ブトキシエトキシフェニル）－１－〔（１－メチルピラゾール－５－イル）メチル〕－Ｎ－〔４－  
 〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－５－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボキサミド（化合物 7  
 5 0）（６０ｍｇ）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
 1.50-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.40-2.70 (m, 3H), 3.30-3.45 (m, 4H),  
 3.52-3.59 (m, 4H), 3.79-3.84 (m, 5H), 4.04 (d, 2H, J=10.6 Hz), 4.17 (t, 2H,  
 J=5.2 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.25 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.93-7.02 (m, 3H), 7.30 (d,  
 10 2H, J=8.4 Hz), 7.42-7.57 (m, 9H).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.26 ; H, 7.60 ; N, 10.28 : Found. C,  
 72.02 ; H, 7.46 ; N, 10.03.

#### 実施例 7 1（化合物 7 1 の製造）

7－（４－ブトキシエトキシフェニル）－１－〔（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）メチル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カル  
 15 ボン酸（１４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液にDMFを一滴加  
 えた。次いで０℃で塩化チオニル（１０２ｍｇ）を加えた後、室温に戻して窒素  
 雰囲気下で１時間攪拌した。次いでこの混合液を４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テト  
 ラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕アニリン（７５ｍｇ）、トリエチル  
 20 アミン（６９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２５ｍｌ）溶液に０℃において加  
 えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで  
 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減  
 圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製  
 し（メタノール：酢酸エチル＝１：３）、黄色のアモルファスとして７－（４－ブ  
 25 トキシエトキシフェニル）－１－〔（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）  
 メチル〕－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）ア  
 ミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カル  
 ボキサミド（化合物 7 1）（４５ｍｇ）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.33-1.45 (m, 2H),

1. 50-1. 80 (m, 6H), 2. 22 (s, 6H), 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (br, 2H), 3. 20 (br, 2H), 3. 30-3. 44 (m, 2H), 3. 52-3. 59 (m, 4H), 3. 81 (t, 2H, J=4. 8 Hz), 4. 04 (d, 2H, J=9. 2 Hz), 4. 17 (t, 2H, J=5. 4 Hz), 4. 29 (s, 2H), 6. 95-7. 02 (m, 3H), 7. 31 (d, 2H, J=8. 4 Hz), 7. 42-7. 57 (m, 8H).

- 5 元素分析  $C_{42}H_{52}N_4O_5 \cdot 0.2H_2O$  Calcd. C, 72. 42 ; H, 7. 52 ; N, 8. 04 : Found. C, 72. 15 ; H, 7. 72 ; N, 7. 81.

#### 実施例 7 2 (化合物 7 2 の製造)

- 7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (2 - フリルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (2 0 0 mg) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0 °C で塩化チオニル (1 5 5 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (1 5 m l) に懸濁させ、4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] アニリン (1 1 5 mg)、トリエチルアミン (1. 1 g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に 0 °C において加えた。室温で、窒素雰囲気下において 2. 5 時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (2 - フリルメチル) - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 7 2) (1 9 9 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 93 (t, 3H, J=7. 4 Hz), 1. 37-1. 48 (m, 2H), 1. 58-1. 80 (m, 6H), 2. 22 (s, 3H), 2. 65 (br, 1H), 2. 85 (br, 2H), 3. 27-3. 46 (m, 4H), 3. 52-3. 57 (m, 4H), 3. 81 (t, 2H, J=4. 6 Hz), 4. 03 (d, 2H, J=11. 8 Hz), 4. 16 (t, 2H, J=4. 8 Hz), 4. 51 (s, 2H), 6. 29 (d, 1H, J=3. 2 Hz), 6. 38 (dd, 1H, J=2. 8, 1. 8 Hz), 6. 98 (d, 2H, J=8. 8 Hz), 7. 09 (d, 1H, J=8. 8 Hz), 7. 31 (d, 2H, J=8. 6 Hz), 7. 40-7. 56 (m, 9H).

元素分析  $C_{41}H_{49}N_3O_5 \cdot 0.1H_2O$  Calcd. C, 73.97 ; H, 7.42 ; N, 6.31 ; Found. C, 73.77 ; H, 7.24 ; N, 6.28.

#### 実施例 7 3 (化合物 7 3 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-ピリジルメチル)-2,  
5 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (50 mg) のジクロロメ  
タン (5 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (17 mg)  
を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでこの溶液  
を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル]  
10 アニリン (31 mg)、トリエチルアミン (278 mg) のジクロロメタン (15  
ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した  
後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシ  
ウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 3)、黄色のアモ  
ルファスとして 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチ  
15 ル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-  
(2-ピリジルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ  
キサミド (化合物 7 3) (31 mg) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.30-1.44 (m, 2H),  
1.52-1.82 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.93 (br, 2H), 3.30-3.58 (m,  
20 8H), 3.80 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 4.04 (d, 2H,  $J=10.6$  Hz), 4.15 (t, 2H,  $J=5.2$  Hz),  
4.73 (s, 2H), 6.85 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.37 (m,  
5H), 7.44-7.71 (m, 8H), 8.65 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz).

#### 実施例 7 4 (化合物 7 4 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テ  
25 トラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ  
-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (150 mg)、1-メチルピロール  
-2-カルボキシアルデヒド (140 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml)  
溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (326 mg) を加え窒素雰  
囲気下、室温で 4 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(メタノール：酢酸エチル＝1：6)黄色のアモルファスとして7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピロール-2-イル)メチル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物74)(8mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.30-1.49 (m, 2H), 1.54-1.85 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (br, 2H), 2.65 (br, 1H), 3.25-3.59 (m, 11H), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 6.11 (t, 1H, J=2.8 Hz), 6.16 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.29 (d, 2H, J=9.8 Hz), 7.46-7.56 (m, 8H).

#### 実施例75 (化合物75の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(130mg)、2-メチルオキサゾール-4-カルボキシアリデヒド(100mg)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(378mg)を加え窒素雰囲気下、室温で5日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)黄色のアモルファスとして7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物75)(29mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.6 Hz), 4.04 (d, 2H,

J=11.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.43 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.30 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.38-7.55 (m, 9H).

#### 実施例 76 (化合物 76 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(2-メチルチアゾール-4-  
5 イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (1  
50 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃  
で塩化チオニル (47 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪  
拌した。次いでこの溶液を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-  
イル)アミノ]メチル]アニリン (87 mg)、トリエチルアミン (800 mg)  
10 のクロロホルム (20 ml) 溶液に 0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下  
において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩  
水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール:酢酸エチル  
=1:3)、黄色のアモルファスとして 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-  
15 1-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-N-[4-[[N-メチル  
-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-  
ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 76) (37 mg)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
20 1.50-1.82 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.66 (br, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.91 (br, 2H),  
3.30-3.48 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H,  
J=11.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.67 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.26-7.60  
(m, 10H).

#### 実施例 77 (化合物 77 の製造)

25 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(3-メチルイソチアゾール-  
5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
(150 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次い  
で 0℃で塩化チオニル (47 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1  
時間攪拌した。次いでこの溶液を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン



5 -4-イル) アミノ] メチル] アニリン (87 mg)、トリエチルアミン (800 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル=1:3)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(3-メチルイソチアゾール-5-イル) メチル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物77) (96 mg) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.94 (br, 2H), 3.31-3.41 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=10.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.79 (s, 2H), 6.90-7.01 (m, 4H), 7.31

15 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.38-7.56 (m, 8H).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 70.86 ; H, 7.25 ; N, 8.06 ; Found. C, 70.57; H, 7.01 ; N, 8.02.

#### 実施例78 (化合物78の製造)

20 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (100 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた。次いで0℃で塩化チオニル (31 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で1時間攪拌した。次いでこの溶液を4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (57 mg)、トリエチルアミン (520 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル=1:3)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として7-(4-ブトキシエトキ

シフェニル) - N - [ 4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 5 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1 - (2 - チエニルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 7 8) (4 3 m g) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.81 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.62 (br, 1H), 3.10 (br, 2H), 3.37 (td, 2H, J=10.6, 2.8 Hz), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.82 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=12.6 Hz), 4.18 (t, 2H, J=5.0 Hz), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.51-7.60 (m, 6H), 7.74 (d, 1H, J=2.2 Hz).
- 10 Hz).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 70.60 ; H, 6.85 ; N, 6.02 : Found. C, 70.46 ; H, 6.89 ; N, 5.97.

#### 実施例 7 9 (化合物 7 9 の製造)

- 7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (1 5 0 m g) のジクロロメタン (1 0 m l) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (4 7 m g) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでこの溶液を 4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] アニリン (8 8 m g)、トリエチルアミン (8 0 5 m g) のジクロロメタン (2 0 m l) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 3)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - 1 - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - N - [ 4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 5 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 7 9) (9 9 m g) を得た。
- 20 のジクロロメタン (2 0 m l) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 3)、ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7 - (4 -
- 25 ブトキシエトキシフェニル) - 1 - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - N - [ 4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 5 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 7 9) (9 9 m g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.85 (m, 11H), 2.21

(s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.29-3.46 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=9.4 Hz), 4.11-4.18 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.40-7.56 (m, 9H).

元素分析  $C_{42}H_{53}N_5O_4$  Calcd. C, 72.91 ; H, 7.72 ; N, 10.12 : Found. C, 72.69 ;

5 H, 8.00 ; N, 9.92

#### 実施例 80 (化合物 80 の製造)

2-メチルジオキソラン-2-イル酢酸のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (80 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。この溶液を 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (100 mg)、ピリジン (528 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌して、セライトを用いて不溶物を濾去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し

10

15

(メタノール：酢酸エチル=1:3)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- [2- (2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) アセチル] -N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 80) (60 mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.85 (m, 11H), 2.21 (s, 3H), 2.50-3.05 (m, 5H), 3.20 (d, 1H, J=13.6 Hz), 3.38 (td, 2H, J=10.8, 3.6 Hz), 3.53-3.70 (m, 5H), 3.75-3.95 (m, 5H), 4.04 (d, 2H, J=10.2 Hz), 4.18 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.90 (d, 1H, J=13.2 Hz), 7.03 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.51-7.67 (m, 8H).

25

元素分析  $C_{42}H_{53}N_3O_7 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.68 ; H, 7.51 ; N, 5.89 : Found. C, 70.41 ; H, 7.33 ; N, 5.89.

## 実施例 8 1 (化合物 8 1 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (150 mg)、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (88 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (96 mg) の DMF (15 ml) 溶液に、触媒量の N,N-ジメチル-4-アミノピリジンを加えた後 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (137 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール:酢酸エチル=1:3)、黄色のアモルファスとしてとして 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 8 1) (7 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.51-1.80 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=12.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.67 (s, 2H), 6.95 (d, 1H, J=6.2 Hz), 6.99 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.40-7.56 (m, 8H), 8.68 (s, 1H).

## 実施例 8 2 (化合物 8 2 の製造)

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (150 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (49 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間撹拌した。次いでこの溶液を 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (90 mg)、トリエチルアミン (830 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒

素雰囲気下において終夜撹拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し（メタノール：酢酸エチル＝１：３）、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として

5 ー（４-ブトキシエトキシフェニル）ー１－[(１-イソプロピルピラゾールー４-イル)メチル]ーN－[４－[[N-メチルーN-（テトラヒドロピランー５-イル）アミノ]メチル]フェニル]ー２，３-ジヒドロー１-ベンゾアゼピンー４-カルボキサミド（化合物８２）（１１９ｍｇ）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.85 (m, 14H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.36-3.52 (m, 4H), 3.56-3.59 (m, 4H), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.44-4.52 (m, 3H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.30 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.39-7.56 (m, 10H).

10

元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 73.16 ; H, 7.85 ; N, 9.92 : Found. C, 72.99 ; H, 7.76 ; N, 9.75

15

#### 参考例 147

ヘキサンで３回洗った６０％水素化ナトリウム（０．１７ｇ）のDMF（５ｍｌ）懸濁液に７-ブロモー２，３-ジヒドロー１-ベンゾアゼピンー４-カルボン酸メチル（１．０ｇ）のDMF（１０ｍｌ）溶液を０℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して１時間撹拌した。次いで臭化アリル（０．５６ｇ）のDMF（５ｍｌ）溶液を０℃において滴下した後、室温に戻して終夜撹拌した。酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝７：１）黄色の油状物として１-アリルー７-ブロモー２，３-ジヒドロー１-ベンゾアゼピンー４-カルボン酸メチル（０．３８ｇ）を得た。

20

25

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.79 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.22 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 2H, J=4.8 Hz), 5.16-5.28 (m, 2H), 5.81-5.97 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 7.4 (d, 1H, J=2.6 Hz),

7.59 (s, 1H).

#### 参考例 148

1-アリル-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (274 mg)、4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸 (248 mg)、炭酸カリウム (307 mg) をトルエン (20 ml)、エタノール (2 ml)、水 (2 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (69 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で8時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)黄色の油状物として1-アリル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (269 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.8 Hz), 1.58-1.75 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.27 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.75-3.83 (m, 5H), 3.96 (d, 2H, J=5.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=4.8 Hz), 5.23-5.30 (m, 2H), 5.88-6.02 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.78 (s, 1H).

#### 20 参考例 149

1-アリル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (262 mg) のテトラヒドロフラン (19 ml)、メタノール (19 ml) の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (6.3 ml) を加え室温で終夜攪拌した。次いで0℃で水、1N塩酸を加えて酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサンで洗って、黄色の結晶として1-アリル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (199 mg) を得た。

m. p. 152.0-153.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.56-1.74 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.30 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.51 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.81 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.97 (d, 2H, J=5.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=4.8 Hz), 5.24-5.30 (m, 2H), 5.89-6.10 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.88 (s, 1H).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 73.36 ; H, 7.19 ; N, 3.42 : Found. C, 73.11 ; H, 7.09 ; N, 3.25.

#### 参考例 150

10     ヘキサンで3回洗った60%水素化ナトリウム(0.23g)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.80g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して30分間攪拌した。次いで臭化アリル(5.12g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0℃において滴下した後、60℃で5日間加熱した。酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)黄色の油状物として1-アリル-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アリル(0.22g)を得た。

20     <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.81 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.23 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.90 (d, 2H, J=4.8 Hz), 4.69-4.73 (m, 2H), 5.11-5.42 (m, 4H), 5.81-6.07 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.62 (s, 1H).

#### 参考例 151

25     1-アリル-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アリル(224mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(74mg)、モルホリン(560mg)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。0℃で水を加え、次いで1N塩酸で酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1N塩酸

で洗い、さらに水、飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、黄色のアモルファスとして1-アリル-7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (198mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.80 (t, 2H, J=4.2 Hz), 3.23 (t, 2H, J=4.8 Hz),  
5 3.91 (d, 2H, J=4.8 Hz), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.69 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 7.43-7.73 (m, 2H).

#### 参考例 152

1-アリル-7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (320mg) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶かし、DMF (0.3ml) を加えた。次いで、0℃において塩化チオニル (0.23ml) を加えた後、室温で、窒素雰囲気下において2時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (25ml) に懸濁させ、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (275mg)、トリエチルアミン (1.27g) のテトラヒドロ  
15 フラン (10ml) 溶液に0℃において加えた。室温に戻して終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 8)、黄色の油状物として1-アリル-7-ブロモ-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒド  
20 ロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (266mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75 (br, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.88 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.29 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.37 (dt, 2H, J=8.2, 2.4 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.92 (d, 2H, J=4.8 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.8 Hz), 5.20-5.30 (m, 2H),  
25 5.85-5.96 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.42-7.54 (m, 4H).

#### 参考例 153

7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300mg)、2-メトキシベンズアルデヒド (5



- 35 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化  
 ホウ素ナトリウム (749 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。  
 次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネ  
 シウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラ  
 5 ムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) 黄色の油状  
 物として (1- (2-メトキシベンジル) -7- (4-プロポキシエトキシフェ  
 ニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (39  
 4 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.58-1.70 (m, 2H), 2.82  
 10 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.94 (m, 8H), 4.16 (t,  
 2H, J=4.6 Hz), 4.57 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.88-6.99 (m, 4H), 7.15  
 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.26-7.44 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.55 (d, 1H,  
 J=2.4 Hz), 7.84 (s, 1H).

#### 参考例 154

- 15 1- (2-メトキシベンジル) -7- (4-プロポキシエトキシフェニル) -  
 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (394 mg)  
 のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水  
 酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で 1 日間撹拌した。次いで 0℃ で水  
 を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。  
 20 有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で  
 留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として  
 1- (2-メトキシベンジル) -7- (4-プロポキシエトキシフェニル) -2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (217 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.59-1.70 (m, 2H), 2.84  
 25 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.89  
 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, J=8.8 Hz),  
 6.91-7.00 (m, 4H), 7.14 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.46 (d, 2H,  
 J=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.94 (s, 1H).

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub> Calcd. C, 73.90 ; H, 6.82 ; N, 2.87 : Found. C, 73.58 ; H,

6.66 ; N, 2.76.

参考例 1 5 5

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
ピン-4-カルボン酸メチル(300mg)、2-メトキシベンズアルデヒド(5  
5 17mg)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液にトリアセトキシ水素化  
ホウ素ナトリウム(724mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。  
次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネ  
シウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)黄色の油状  
10 物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)  
-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(391mg)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.37-1.45 (m, 2H),  
1.55-1.64 (m, 2H), 2.82 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz),  
15 3.78-3.82 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.57 (s, 2H), 6.78  
(d, 1H, J=8.4 Hz), 6.91-6.99 (m, 4H), 7.14 (d, 1H, J=6.4 Hz), 7.26-7.40 (m,  
2H), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.84 (s, 1H).

参考例 1 5 6

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-2,  
20 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(391mg)のテ  
トラヒドロフラン(24ml)、メタノール(24ml)の混合溶液に1N水酸化  
ナトリウム水溶液(8ml)を加え室温で1日間攪拌した。次いで0℃で水を加  
え、さらに1N塩酸を加えて酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有  
機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留  
25 去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7  
-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-2,3-  
ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(257mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
1.57-1.64 (m, 2H), 2.84 (br, 2H), 3.36 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80

(t, 2H, J=4.8 Hz), 3.88 (s, 3H), 4.15 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.79 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.91-6.99 (m, 4H), 7.14 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.94 (s, 1H).

元素分析  $C_{31}H_{35}NO_5$  Calcd. C, 74.23 ; H, 7.03 ; N, 2.79 : Found. C, 73.96 ; H, 6.91 ; N, 2.75.

#### 参考例 157

ヘキサンで3回洗った60%水素化ナトリウム(0.23g)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.80g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して1時間攪拌した。次いで3-メトキシベンジルブロマイド(2.29g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0℃において滴下した後、室温に戻して3日間攪拌した。酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)黄色の油状物として7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.69g)を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.76 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.26 (t, 2H, J=3.8 Hz), 3.79-3.81 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.78-6.93 (m, 3H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.63 (s, 1H).

#### 参考例 158

7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(691mg)のテトラヒドロフラン(50ml)、メタノール(50ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(17ml)を加え室温で3日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(3

69 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.29 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.79 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.78-6.84 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.73 (s, 1H).

- 5 元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Br Calcd. C, 58.78 ; H, 4.67 ; N, 3.61 : Found. C, 58.81 ; H, 4.68 ; N, 3.61.

#### 参考例 159

- 7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (300 mg)、4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸 (346 mg)、炭酸カリウム (534 mg) をトルエン (20 ml)、エタノール (2 ml)、水 (2 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (62 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間加熱した。放冷した後水を加え1N塩酸で酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) 得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として1-(3-メトキシベンジル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (118 mg) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.51 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.80-3.84 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.85-6.90 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.26-7.45 (m, 2H), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.93 (s, 1H).

- 25 参考例 160

7-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (320 mg)、4-ブトキシエトキシフェニルホウ酸 (246 mg)、炭酸カリウム (285 mg) をトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30

分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（64 mg）を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で8時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）黄色の油状物として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（3-メトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（207 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.31 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.82 (m, 8H), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.77-6.90 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.82 (s, 1H).

#### 参考例 161

7-ブロモ-1-（2-メトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（202 mg）のテトラヒドロフラン（13 ml）、メタノール（13 ml）の混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液（4 ml）を加え室温で3日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1 N塩酸を加えて酸性にして（pH=4）酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサナー酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（3-メトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（161 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.93 (s, 1H).

#### 参考例 162

ヘキサンで3回洗った60%水素化ナトリウム（0.16 g）のDMF（5 ml）

- 1) 懸濁液に7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.00 g) のDMF (10 ml) 溶液を0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して1時間攪拌した。次いで4-メトキシベンジルブロマイド (0.67 g) のDMF (5 ml) 溶液を0℃において滴下した後、ヨウ化ナトリウム (0.83 g) を加え60℃で終夜加熱した。酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) 黄色の油状物として7-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.92 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.72 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.23 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.80-3.82 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, J=4.6 Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.62 (s, 1H).

#### 参考例 163

- 15 7-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (920 mg) のテトラヒドロフラン (70 ml)、メタノール (70 ml) の混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (23 ml) を加え室温で1日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1 N塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (644 mg) を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.89 (s, 2H), 7.16 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 7.48 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.73 (s, 1H).

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Br Calcd. C, 58.78 ; H, 4.67 ; N, 3.61 : Found. C, 58.60 ; H, 4.61 ; N, 3.57.

## 参考例 164

7-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(300mg)、4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸(346mg)、炭酸カリウム(534mg)をトルエン(20ml)、エタノール(2ml)、水(2ml)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(63mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で4時間加熱した。放冷した後水を加え1N塩酸で酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として1-(4-メトキシベンジル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(117mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.76 (br, 2H), 3.31 (br, 2H), 3.51 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.79-3.84 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=4.6 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.88-7.00 (m, 5H), 7.22 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J=10.6 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.92 (s, 1H).

## 参考例 165

7-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(300mg)、4-ブトキシエトキシフェニルホウ酸(368mg)、炭酸カリウム(534mg)をトルエン(20ml)、エタノール(2ml)、水(2ml)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(63mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間加熱した。放冷した後水を加え1N塩酸で酸性にして(pH=4)酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。得られた固体をヘキサンで洗って黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシ

フェニル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (149 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.25-1.41 (m, 2H),  
1.58-1.65 (m, 2H), 2.76 (br, 2H), 3.31 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=7.0 Hz),  
5 3.78-3.82 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.88-7.000 (m, 5H),  
7.22 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J=10.2, 2.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.8 Hz),  
7.57 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.92 (s, 1H).

元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 74.23 ; H, 7.03 ; N, 2.79 : Found. C, 73.88 ; H, 6.78 ; N, 2.85.

#### 10 参考例 166

7 - (4-プロポキシエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、3-チオフェンカルボキシアリデヒド (441 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (416 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) 黄色の油状物として 7 - (4-プロポキシエトキシフェニル) - 1 - (3-チエニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3  
15 75 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=3.6 Hz), 3.31 (t, 2H, J=3.6 Hz), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.79-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.90-7.04 (m, 4H),  
20 7.12-7.14 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.47 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.81 (s, 1H).

#### 参考例 167

7 - (4-プロポキシエトキシフェニル) - 1 - (3-チエニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (375 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化



ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で終夜攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして (pH = 4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-

- 5 (4-プロポキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (317 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.56-1.74 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.51 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.91-7.05 (m, 4H), 7.13 (br, 1H), 7.33-7.49 (m, 10 4H), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.91 (s, 1H).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 69.95 ; H, 6.31 ; N, 3.02 : Found. C, 69.78 ; H, 6.30 ; N, 3.01.

#### 参考例 168

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
15 ピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、3-チオフェンカルボキシアルデヒド (426 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (402 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲル  
20 カラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) 黄色の油状物として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (373 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.25-1.45 (m, 2H),  
25 1.57-1.65 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=3.6 Hz), 3.31 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.90-7.13 (m, 5H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.47 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

#### 参考例 169

7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (3-チエニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (373 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で 3 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして (pH = 4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1 - (3-チエニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (297 mg) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.29 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.57 (s, 2H), 6.73-7.00 (m, 3H), 7.03 (dd, 1H, J=5.0, 1.4 Hz), 7.33-7.49 (m, 4H), 7.56 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.90 (s, 1H).
- 15 元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 70.14 ; H, 6.56 ; N, 2.92 ; Found. C, 69.85 ; H, 6.46 ; N, 2.86.

#### 参考例 170

- 2-ヒドロキシメチルチオフェン (1.0 g) のトルエン (10 ml) 溶液にピリジンを 1 滴加え、次いで塩化チオニル (1.56 g) を加えた。1 時間室温で攪拌した後、酢酸エチルを加えて水で洗った。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して、濃褐色の油状物として 2-クロロメチルチオフェン (1.16 g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.82 (s, 2H) 6.93-7.00 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=5.2, 1.0 Hz).
- 25

#### 参考例 171

ヘキサンで 3 回洗った 60% 水素化ナトリウム (0.16 g) の DMF (5 ml) 懸濁液に 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.00 g) の DMF (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下で滴

下した後室温に戻して1時間攪拌した。次いで2-クロロメチルチオフェン (1.07 g) のDMF (5 ml) 溶液を0℃において滴下した後、ヨウ化ナトリウム (0.83 g) を加えて60℃で終夜加熱した。酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) 黄色の油状物として7-ブロモ-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.82 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (t, 2H, J=3.6 Hz), 3.27 (t, 2H, J=3.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.70-7.03 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.61 (s, 1H).

#### 参考例 172

7-ブロモ-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (810 mg) のテトラヒドロフラン (60 ml)、メタノール (60 ml) の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml) を加え室温で終夜攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-ブロモ-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (574 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.79 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.30 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.66 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, J=4.4 Hz), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.24-7.49 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.71 (s, 1H).

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SBr Calcd. C, 52.76 ; H, 3.87 ; N, 3.85 ; Found. C, 52.80 ; H, 3.95 ; N, 3.68.

#### 参考例 173

7-ブロモ-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (500 mg)、4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸

(615 mg)、炭酸カリウム (949 mg) をトルエン (30 ml)、エタノール (3 ml)、水 (3 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (111 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ヘキサノ-酢酸エチルから再結晶して7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (269 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.59-1.74 (m, 2H), 2.79 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.51 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.15 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 6.90-7.10 (m, 5H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.54 (br, 1H), 7.90 (s, 1H).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O Calcd.: C, 69.41; H, 6.34; N, 3.00; Found. C, 69.18; H, 6.05; N, 3.01.

#### 参考例 174

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、チオフェン-2-カルボキシアリデヒド (422 mg) の1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) 黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (373 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 2H), 2.80 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.32 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.71 (s, 2H),

6.96-7.02 (m, 5H), 7.29 (dd, 1H,  $J=4.8, 1.4$  Hz), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.55 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.80 (s, 1H).

#### 参考例 175

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (373 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で 1 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして ( $pH=4$ ) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (249 mg) を得た。

- $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.34-1.70 (m, 4H), 2.81 (t, 2H,  $J=3.6$  Hz), 3.34 (t, 2H,  $J=3.6$  Hz), 3.55 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.80 (t, 2H,  $J=4.2$  Hz), 4.16 (t, 2H,  $J=5.6$  Hz), 4.72 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 5H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.55 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.89 (s, 1H).  
元素分析  $C_{28}H_{31}NO_4S$  Calcd. C, 70.41 ; H, 6.54 ; N, 2.93 ; Found. C, 70.15 ; H, 6.51 ; N, 2.79.

#### 参考例 176

- 7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、3-フルアルデヒド (378 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (416 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) 黄色の油状物として 1-(3-フリルメチル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (362 mg) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.57-1.70 (m, 2H), 2.76

(t, 2H, J=5.2 Hz), 3.27 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.51 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.79-3.84 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.38 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J=0.8 Hz), 6.96-7.00 (m, 3H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.79 (s, 1H).

#### 参考例 177

- 5        1-(3-フリルメチル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (362 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で 5 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサンで洗って黄色の結晶として 1-(3-フリルメチル)-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (307 mg) を得た。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.80 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.52 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.40 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 5H), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.89 (s, 1H).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 72.46 ; H, 6.53 ; N, 3.13: Found. C, 72.13 ; H, 6.45 ; N, 3.00.

#### 20 参考例 178

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、3-フルアルデヒド (365 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (402 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 5 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) 黄色の油状物として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-フリルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (310 mg) を得た。
- 25

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.50 (m, 2H),  
1.56-1.69 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.28 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.55 (t,  
2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.38 (s, 2H), 6.38  
(d, 1H, J=0.8 Hz), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 5H), 7.54 (d, 1H, J=2.2  
5 Hz), 7.79 (s, 1H).

## 参考例 179

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-フリルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (310mg) のテトラヒドロフラン (21ml)、メタノール (21ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) を加え室温で 3 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1N 塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をヘキサンで洗って黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-フリルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
15 ピン-4-カルボン酸 (312mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.31-1.45 (m, 2H),  
1.55-1.70 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, J=4.6 Hz), 3.30 (t, 2H, J=4.6 Hz), 3.56 (t,  
2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.40 (s, 2H),  
6.38 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 5H), 7.55 (d, 1H, J=2.2 Hz),  
20 7.90 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.29; H, 6.80; N, 3.01; Found. C, 72.15;  
H, 6.95; N, 2.93.

## 参考例 180

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
25 ピン-4-カルボン酸メチル (300mg)、2-エトキシベンズアルデヒド (570mg) の 1,2-ジクロロエタン (10ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (402mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 5 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）黄色の油状物として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-エトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（402mg）を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.33-1.64 (m, 7H), 2.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.34 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.82 (m, 5H), 4.04-4.18 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 6.74-6.99 (m, 6H), 7.14 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=8.4, 2.6 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.84 (s, 1H).

10 参考例181

7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-エトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（402mg）のテトラヒドロフラン（24ml）、メタノール（24ml）の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加え室温で4日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて酸性にして（pH=4）酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-エトキシベンジル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（297mg）を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.47 (m, 5H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.83 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.10 (q, 2H, J=5.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.90-6.99 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.94 (s, 25 1H).

元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 74.54 ; H, 7.23 ; N, 2.72 : Found. C, 74.48 ; H, 7.17 ; N, 2.92.

参考例182

3-ヒドロキシベンズアルデヒド（10.0g）のDMF（120ml）溶液



- に炭酸カリウム (15.8 g)、1-ブロモプロパン (12.1 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で3回、飽和食塩水で1回洗った。硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去して、無色の液体として3-プロポキシベンズアルデヒド (13.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.75-1.93 (m, 2H), 3.99 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.41-7.45 (m, 2H).

#### 参考例 183

- 10 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(300 mg)、3-プロポキシベンズアルデヒド(623 mg) の1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (804 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で5日間撹拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-プロポキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (412 mg) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89-1.09 (m, 6H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.31 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.55 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.80-6.89 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.22-7.49 (m, 4H), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.82 (s, 1H).

- 25 参考例 184

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-プロポキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (412 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で4日間撹拌した。次いで0℃で水

を加え、さらに1N塩酸を加えて酸性にして(pH=4)酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-プロポキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(308mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.03 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.57 (s, 2H), 6.81-6.91 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.24-7.35 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H, J=8.4, 1.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.93 (s, 1H).

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 74.83 ; H, 7.42 ; N, 2.64 : Found. C, 74.76 ; H, 7.38 ; N, 2.74.

#### 参考例185

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(300mg)、2,5-ジメトキシベンズアルデヒド(631mg)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8042mg)を加え窒素雰囲気下、室温で5日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2,5-ジメトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(290mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 8H), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.53 (s, 2H), 6.75-6.83 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=8.8, 1.3 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.57 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.83 (s, 1H).

## 参考例 186

7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- (3-プロポキシベンジル) -  
2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (290 mg)  
のテトラヒドロフラン (21 ml)、メタノール (21 ml) の混合溶液に 1 N 水  
5 酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え室温で 4 日間攪拌した。次いで 0℃ で水  
を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。  
有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で  
留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7- (4-ブトキ  
10 シエトキシフェニル) -1- (2, 5-ジメトキシベンジル) -2, 3-ジヒド  
ロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (237 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.32-1.45 (m, 2H),  
1.50-1.64 (m, 2H), 2.83 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.71  
(s, 3H), 3.80 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.55  
(s, 2H), 6.75-6.83 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.35 (dd, 1H, J=8.8, 1.3  
15 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.93 (s, 1H).

元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.05; H, 7.03; N, 2.63; Found. C, 71.83;  
H, 7.18; N, 2.57.

## 参考例 187

7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
20 ピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、2-フルオロベンズアルデヒド (4  
71 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化  
ホウ素ナトリウム (402 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 5 日間攪拌した。  
次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネ  
シウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) 黄色の油状  
25 物として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- (2-フルオロベンジル)  
-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (382 mg)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.30-1.45 (m, 2H),

1. 54-1.70 (m, 2H), 2. 80 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3. 34 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3. 55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3. 78-3. 83 (m 5H), 4. 16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4. 63 (s, 2H), 6. 82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6. 95-7. 48 (m, 9H), 7. 56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7. 82 (s, 1H).

# 参考例 188

- 5        7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- (2-フルオロベンジル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (382mg) のテトラヒドロフラン (24ml)、メタノール (24ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8ml) を加え室温で 4 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1N 塩酸を加えて酸性にして (pH=4) 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- (2-フルオロベンジル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (309mg) を得た。

- 15        <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.57 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.93 (s, 1H).

- 20        元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>F Calcd. C, 73.60 ; H, 6.59 ; N, 2.86 : Found. C, 73.48 ; H, 6.46 ; N, 3.01.

# 参考例 189

- 25        7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (500mg)、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド (696mg) の 1, 2-ジクロロエタン (20ml) 溶液に トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (804mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 4 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (酢酸エチル) 黄色の油状物として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- [(1-メチルイミダゾ

ール-2-イル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (367 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.41 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.30 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.51 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.79-3.83 (m, 5H), 4.17 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, J=1.0 Hz), 6.97-7.06 (m, 4H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, 2H, J=2.2 Hz), 7.77 (s, 1H).

#### 参考例 190

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルイミダゾール-2-イル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (367 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で 3 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルイミダゾール-2-イル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (285 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.47 (br, 2H), 3.32 (br, 2H), 3.54-3.59 (m, 5H), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.68 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.85 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 70.42 ; H, 7.39 ; N, 8.80 ; Found. C, 70.27 ; H, 7.43 ; N, 8.73.

#### 参考例 191

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、2-チアゾールカルボキシアリデヒド (445 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液にトリアセトキシ

水素化ホウ素ナトリウム (416 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) 黄色の油状物として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1- (チアゾール-2-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (212 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.42 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.82 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.86 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.78-7.81 (m, 2H).

#### 参考例 192

7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1- (チアゾール-2-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (212 mg) のテトラヒドロフラン (18 ml)、メタノール (18 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え室温で終夜攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) - 1- (チアゾール-2-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (153 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.89 (br, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.88 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.80 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.91 (s, 1H).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 67.76 ; H, 6.32 ; N, 5.85 ; Found. C, 67.76 ; H, 6.39 ; N, 5.70.

## 参考例 193

- 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.5 g)、2-メトキシベンズアルデヒド (3.62 g) の1, 2-ジクロロエタン (50 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.82 g) を加え窒素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) 黄色の油状物として7-ブロモ-1-(2-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.62 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.79 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.88-7.07 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 7.20-7.31 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.64 (s, 1H).

## 15 参考例 194

- 7-ブロモ-1-(2-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (712 mg)、4-プロポキシフェニルホウ酸 (416 mg)、炭酸カリウム (636 mg) をトルエン (25 ml)、エタノール (2.5 ml)、水 (2.5 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (143 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で5時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) 黄色の油状物として7-(4-プロポキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (663 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.34 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.76-7.15 (m, 6H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.45

(d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.84 (s, 1H).

#### 参考例 195

7-(プロポキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (601 mg) のテトラヒドロフラン (39 ml)、メタノール (39 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え室温で 4 日間攪拌した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1 N 塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-プロポキシフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (406 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.84 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 3.37 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 3.88 (s, 3H), 3.95 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 4.58 (s, 2H), 6.79 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 6.92-6.96 (m, 4H), 7.14 (d, 1H,  $J=6.0$  Hz), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.46 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.95 (s, 1H).

元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 75.56; H, 6.47; N, 3.04; Found. C, 75.47; H, 6.58; N, 3.04.

#### 参考例 196

ヘキサンで 3 回洗った 60% 水素化ナトリウム (1.5 g) の乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に 4-ブロモピラゾール (5.0 g) の乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して 1 時間攪拌した。この混合液にヨウ化メチル (5.31 g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を 0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して 3 時間攪拌した。溶液をテトラヒドロフランで薄めた後、セライトを用いて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した後、さらにヘキサンを加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮して、薄黄色の液体として 4-ブロモ-1-メチルピラゾール (5.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.89 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (s, 1H).



## 参考例 197

- 4-ブromo-1-メチルピラゾール (3.0 g) の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に -78℃、窒素雰囲気下において n-ブチルリチウム (14.0 ml, 1.6 M ヘキサン溶液) を滴下した。30 分後、DMF (6.8 g) を -78℃、窒素雰囲気下において滴下した後、室温に戻して 1 時間攪拌した。次いで 0℃ で 1 N 塩酸 (50 ml) を加えて 30 分攪拌した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして酢酸エチルで 3 回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) 薄黄色の油状物として 1-メチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒド (540 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

## 参考例 198

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (388 mg)、1-メチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒド (540 mg) の 1,2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (519 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 3) 黄色の油状物として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (321 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.27 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.56 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J=8.4, 1.8 Hz), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.78 (s, 1H).

## 参考例 199

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(321mg)のテトラヒドロフラン(24ml)、メタノール(24ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え室温で3日間撹拌した。

- 5 次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(239mg)を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.49 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, J=4.2 Hz), 3.30 (t, 2H, J=4.2 Hz), 3.56 (t, 2H, J=8.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.90 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.44 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.56 (d, 15 1H, J=2.0 Hz), 7.90 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 70.71 ; H, 6.99 ; N, 8.84 : Found. C, 70.52 ; H, 6.90 ; N, 8.70.

#### 参考例200

- 1-メチルピラゾール(10.0g)の乾燥テトラヒドロフラン(200ml)溶液に-78℃、窒素雰囲気下においてn-ブチルリチウム(91.3ml, 1.6Mヘキサン溶液)を滴下した。30分後、DMF(44.6g)を-78℃、窒素雰囲気下において滴下した後、室温に戻して2時間撹拌した。次いで0℃で1N塩酸(200ml)を加えて30分撹拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして酢酸エチルで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して薄黄色の油状物として1-メチル-5-ピラゾールカルボキシアルデヒド(11.7g)を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (s, 3H), 6.90 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J=1.8 Hz), 9.88 (s, 1H).

#### 参考例201

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
 ピン-4-カルボン酸メチル(500mg)、1-メチルピラゾール-5-カルボ  
 キシアルデヒド(696mg)の1,2-ジクロロエタン(15ml)溶液にト  
 リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(670mg)を加え窒素雰囲気下、室温  
 5 で1日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水  
 で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣  
 を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=  
 2:3)黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-  
 1-メチルピラゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
 10 ピン-4-カルボン酸メチル(391mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
 1.55-1.70 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.27 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.56 (t,  
 2H, J=7.0 Hz), 3.79-3.83 (m, 8H), 4.17 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.52 (s, 2H), 6.22  
 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.40-  
 15 7.50 (m, 4H), 7.57 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.79 (s, 1H).

#### 参考例202

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-5-  
 イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチ  
 ル(391mg)のテトラヒドロフラン(24ml)、メタノール(24ml)の  
 20 混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え室温で3日間攪拌した。  
 次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出し  
 た。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧  
 下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブ  
 トキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-5-イル)メチル]  
 25 -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(263mg)を得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
 1.55-1.65 (m, 2H), 2.62 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=7.0 Hz),  
 3.79-3.84 (m, 5H), 4.17 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.22 (d, 1H, J=1.8

Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.89 (s, 1H).

元素分析  $C_{28}H_{33}N_3O_4$  Calcd. C, 70.71 ; H, 6.99 ; N, 8.84 : Found. C, 70.48 ; H, 6.90 ; N, 8.80.

#### 5 参考例 203

2, 5-ジメチルイソオキサゾール (10.0 g) を水 (100 ml) に溶かし、濃硫酸 (35.3 g)、40%ホルムアルデヒド水溶液 (46.4 g) を0℃で加えた後、70℃で終夜加熱した。0℃で1N水酸化ナトリウム水溶液で中和して、クロロホルムで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を減圧蒸留して無色の液体として4-ヒドロキシメチル-2, 5-ジメチルイソオキサゾール (2.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.48 (s, 2H).

#### 参考例 204

4-ヒドロキシメチル-2, 5-ジメチルイソオキサゾール (2.45 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に活性二酸化マンガン (24.5 g) を加え、室温で3日間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮して無色の油状物として2, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボキシアルデヒド (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 9.95 (s, 1H).

#### 20 参考例 205

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (500 mg)、2, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボキシアルデヒド (791 mg) の1, 2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g) を加え窒素雰囲気下、室温で7日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) 黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(2, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-2, 3-ジヒ

ドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (309mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.34-1.48 (m, 2H),  
1.49-1.68 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (t, 2H,  $J=4.0$  Hz), 3.13  
(t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 3.56 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.79-3.84 (m, 5H), 4.17 (t, 2H,  
5  $J=4.6$  Hz), 4.26 (s, 2H), 6.93 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.99 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz),  
7.42-7.50 (m, 3H), 7.57 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.78 (s, 1H).

#### 参考例 206

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-5-  
イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチ  
10 ル (222mg) のテトラヒドロフラン (13ml)、メタノール (13ml) の  
混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.4ml) を加え室温で 4 日間攪拌  
した。次いで 0℃ で水を加え、さらに 1N 塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで  
抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒  
を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-  
15 (4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(2, 5-ジメチルイソキサゾール-  
4-イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
(164mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.55-1.65  
(m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.62 (br, 2H), 3.16 (br, 2H), 3.56 (t,  
20 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.81 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 4.17 (t, 2H,  $J=5.0$  Hz), 4.28 (s, 2H),  
6.93-7.02 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.87 (s, 1H).  
元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$  Calcd. C, 70.85 ; H, 7.18 ; N, 5.70 ; Found. C, 70.71 ;  
H, 6.90 ; N, 5.43.

#### 参考例 207

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
25 ピン-4-カルボン酸メチル (400mg)、フルフラール (485mg) の 1,  
2-ジクロロエタン (15ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム  
(536mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌した。次いで水を加え酢  
酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させ

た。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）黄色の油状物として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-フリルメチル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（319mg）を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.46-1.70 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.30 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 6.28 (d, 2H, J=3.4 Hz), 6.37 (dd, 1H, J=2.8, 1.8 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.54 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.79 (s, 1H).

# 10 参考例208

7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-フリルメチル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（319mg）のテトラヒドロフラン（21ml）、メタノール（21ml）の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（7ml）を加え室温で5日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-1-（2-フリルメチル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（256mg）を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.33 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.50 (s, 2H), 6.29 (d, 1H, J=3.2 Hz), 6.38 (dd, 1H, J=2.8, 1.8 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.90 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 72.86 ; H, 6.77 ; N, 3.03 ; Found. C, 72.63 ; H, 6.67 ; N, 2.82.

# 参考例209

7-（4-ブトキシエトキシフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ

ピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、ピリジン-2-カルボキシアルデヒド (542 mg) の1, 2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.07 g) を加え窒素雰囲気下、室温で4日間撹拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) 黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-ピリジルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (378 mg) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.40 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.78-3.82 (m, 5H), 4.15 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.71 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.67 (td, 1H, J=9.0, 2.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=4.0 Hz).

#### 参考例 210

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-ピリジルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (378 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で2日間撹拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1 N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-ピリジルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (260 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.43 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.6 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.74 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd,

1H, J=8.8, 2.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.69 (td, 1H, J=7.8, 2.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J=5.2 Hz).

元素分析  $C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.3H_2O$  Calcd. C, 72.87 ; H, 6.87 ; N, 5.86 : Found. C, 72.74 ; H, 6.73 ; N, 5.69.

#### 5 参考例 2 1 1

- アセトアミド (4.0 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (28.4 g) を加え、さらに 80% プロモピルビン酸エチル (21.5 g) を 0℃ で加えた後 85℃ で終夜加熱した。室温に戻した後、セライトを用いて不溶物を濾去して減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶かした後、0℃ でトリフルオロ酢酸無水物を滴下した。減圧下で濃縮した後酢酸エチルを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗い、さらに飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、減圧蒸留して 2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル (4.67 g) を得た。
- 15  $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.38 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.54 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, J=7.4 Hz), 8.14 (s, 1H).

#### 参考例 2 1 2

- 水素化リチウムアルミニウム (553 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に 2-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸エチル (2.26 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を窒素雰囲気下において滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。水 (0.55 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.55 ml)、水 (1.65 ml) を順に加えた後、室温で 2 時間攪拌した後硫酸マグネシウムで乾燥させた。セライトを用いて不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下で留去して 4-ヒドロキシメチル-2-メチルオキサゾール (1.11 g) を得た。
- 25  $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, J=1.0 Hz), 7.48 (s, 1H).

#### 参考例 2 1 3

オキサリルクロライド (3.53 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に -78℃、窒素雰囲気下で DMSO (2.89 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下した。次いで 4-ヒドロキシメチル-2-メチルオキサゾールのジク



- ロロメタン (50 ml) 溶液を滴下した後 -45℃で1時間攪拌した。次いで、  
トリエチルアミン (10.3 g) を -45℃で滴下した後、0℃で30分攪拌し  
た。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (200 ml) を加えた後、酢  
酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で留去して得  
5 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:  
1) で精製して褐色の結晶として2-メチルオキサゾール-4-カルボキシアル  
デヒド (0.10 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

#### 参考例 214

- 10 チオアセトアミド (11.9 g) のテトラヒドロフラン (600 ml) 溶液に  
炭酸水素ナトリウム (66.4 g) を加え、さらに80%プロモピルビン酸エチ  
ル (50.0 g) を0℃で加えて終夜攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾去  
して減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (170 ml)  
に溶かした後、0℃でトリフルオロ酢酸無水物 (170 ml) を滴下して1時間  
15 室温で攪拌した。次いで0℃でピリジン (200 ml) を滴下し室温で3時間攪  
拌した後、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液で洗い、さらに飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。  
溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して褐色の結晶として2-メチルチア  
20 ザール-4-カルボン酸エチル (13.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.78 (s, 3H), 4.43 (q, 2H,  
J=7.4 Hz), 8.04 (s, 1H).

#### 参考例 215

- 水素化リチウムアルミニウム (0.89 g) のテトラヒドロフラン (20 ml)  
25 懸濁液に2-メチルチアザール-4-カルボン酸エチル (4.00 g) のテトラ  
ヒドロフラン (30 ml) 溶液を窒素雰囲気下において滴下した後、室温で2時  
間攪拌した。水 (0.9 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.9 ml)、  
水 (2.7 ml) を順に加えた後、室温で2時間攪拌した。硫酸マグネシウムで  
乾燥させた後、セライトを用いて不溶物を濾去した。溶媒を減圧下で留去して4

ーヒドロキシメチルー2ーメチルチアゾール (2.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H), 4.73 (d, 2H,  $J=0.8$  Hz), 7.03 (s, 1H).

#### 参考例 216

4ーヒドロキシメチルー2ーメチルチアゾール (2.18 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に活性二酸化マンガン (21.8 g) を加え、室温で1日間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮して褐色の油状物として2ーメチルチアゾールー4ーカルボキシアルデヒド (0.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80 (s, 3H), 8.05 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

#### 参考例 217

7ー(4ーブトキシエトキシフェニル)ー2, 3ージヒドロー1ーベンゾアゼピンー4ーカルボン酸メチル (500 mg)、2ーメチルチアゾールー4ーカルボキシアルデヒド (804 mg) の1, 2ージクロロエタン (20 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g) を加え窒素雰囲気下、室温で4日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) 黄色の油状物として7ー(4ーブトキシエトキシフェニル)ー1ー[(2ーメチルチアゾールー4ーイル) メチル]ー2, 3ージヒドロー1ーベンゾアゼピンー4ーカルボン酸メチル (550 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.83 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 3.38 (t, 2H,  $J=4.0$  Hz), 3.55 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H,  $J=5.0$  Hz), 4.65 (s, 2H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.81 (s, 1H).

#### 25 参考例 218

7ー(4ーブトキシエトキシフェニル)ー1ー[(2ーメチルチアゾールー4ーイル) メチル]ー2, 3ージヒドロー1ーベンゾアゼピンー4ーカルボン酸メチル (550 mg) のテトラヒドロフラン (33 ml)、メタノール (33 ml) の混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を加え室温で2日間攪拌し

た。次いで0℃で水を加え、さらに1 N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(427mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.85 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.40 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.80 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.66 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J=9.4, 2.6 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.91 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 68.27 ; H, 6.55 ; N, 5.69 ; Found. C, 68.25 ; H, 6.69 ; N, 5.82.

#### 参考例 219

5-アミノ-3-メチルイソチアゾール・塩酸塩(10.0g)を水(28ml)、氷(100cc)に懸濁させ、そこに濃硫酸(28ml)を加えた。次いで0℃で亜硝酸ナトリウム(4.82g)の水溶液(100ml)を滴下した。0℃で1時間攪拌した後、ヨウ化カリウム(11.6g)の水溶液(70ml)を0℃で滴下した。次いで、80℃で1時間加熱した後0℃において酢酸エチルを加えて、炭酸カリウムで中和した。分液した後有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で原点成分を除いて濃褐色の油状物として5-ヨード-3-メチルイソチアゾール(10.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (s, 3H), 7.15 (s, 1H).

#### 25 参考例 220

5-ヨード-3-メチルイソチアゾール(10.0g)の乾燥テトラヒドロフラン(150ml)溶液に-78℃、窒素雰囲気下においてn-ブチルリチウム(33.3ml, 1.6Mヘキサン溶液)を滴下した。30分後、DMF(9.7g)を-78℃、窒素雰囲気下において滴下した後、室温に戻して2時間攪拌

した。次いで0℃で1N塩酸(7.5ml)を加えて30分攪拌した後酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で原点成分を除いて、濃褐色の油状物として3-メチルイソチアゾール-5-カルボキシアルデヒド

5 (5.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

#### 参考例221

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
ピン-4-カルボン酸メチル(500mg)、3-メチルイソチアゾール-5-カ  
10 ルボキシアルデヒド(803mg)の1,2-ジクロロエタン(15ml)溶液  
にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(807mg)を加え窒素雰囲気下、  
室温で1日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食  
塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた  
残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(で精製して(ヘキサン:酢酸エ  
15 チル=2:1)黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1  
-[(3-メチルイソチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-  
ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(640mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.34-1.45 (m, 2H),  
1.50-1.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.85 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 3.34 (t, 2H,  $J=4.8$   
20 Hz), 3.55 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.78-3.82 (m, 5H), 4.16 (t, 2H,  $J=5.0$  Hz), 4.76  
(s, 2H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.47 (d, 2H,  $J=8.8$   
Hz), 7.56 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.80 (s, 1H).

#### 参考例222

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(3-メチルイソチアゾール-  
25 5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
メチル(640mg)のテトラヒドロフラン(39ml)、メタノール(39ml)  
の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(13ml)を加え室温で1日間攪拌  
した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで  
抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒

を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(3-メチルイソチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(460mg)を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.37 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.78 (s, 2H), 6.89-7.01 (m, 4H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.91 (s, 1H).
- 10 元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 68.27 ; H, 6.55 ; N, 5.69 : Found. C, 67.94 ; H, 6.55 ; N, 5.97.

#### 参考例 2 2 3

- 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(200mg)、ピリジン(123mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃で2-テノイルクロライド(208mg)を加えた後、78℃で終夜加熱した。放冷した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として7-ブロモ-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(236mg)を得た。
- 15
- 20

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.98 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H, J=4.0, 1.0 Hz), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, 8.8), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=5.2, 1.4 Hz), 7.68-7.69 (m, 2H).

- 元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Br Calcd. C, 52.05 ; H, 3.60 ; N, 3.57 : Found. C, 52.05 ; H, 3.45 ; N, 3.38.
- 25

#### 参考例 2 2 4

7-ブロモ-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(210mg)、4-ブトキシエトキシフェニルホウ酸(166mg)、炭酸カリウム(192mg)をトルエン(10ml)、

エタノール (1.0 ml)、水 (1.0 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で 30 分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (43 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で5時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、無色の油状物として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (201 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 3.00 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.79-3.84 (m, 5H), 4.18 (t, 2H, J=4.8 Hz), 6.74-6.82 (m, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.54 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.83 (s, 1H).

#### 参考例 225

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (200 mg) のテトラヒドロフラン (12 ml)、メタノール (12 ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え室温で1日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-チエニルカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (171 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 3.02 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.82 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.18 (t, 2H, J=5.0 Hz), 6.72-6.83 (m, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.74 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.92 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S Calcd. C, 68.41 ; H, 5.95 ; N, 2.85 ; Found. C, 68.18 ;

H, 6.03 ; N, 2.84.

参考例 2 2 6

- ヘキサンで3回洗った60%水素化ナトリウム(2.3g)のテトラヒドロフラン(40ml)懸濁液に4-ブロモピラゾール(7.0g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して1時間攪拌した。この混合液にヨウ化エチル(8.9g)のテトラヒドロフラン溶液(30ml)を0℃、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して終夜攪拌した。溶液をテトラヒドロフランで薄めた後、セライトを用いて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した後、さらにヘキサンを加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮して、薄黄色の液体として4-ブロモ-1-エチルピラゾール(7.72g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (t, 3H,  $J=7.8$  Hz), 4.16 (q, 2H,  $J=7.4$  Hz), 7.41 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

参考例 2 2 7

- 4-ブロモ-1-エチルピラゾール(7.0g)の乾燥テトラヒドロフラン(150ml)溶液に-78℃、窒素雰囲気下においてn-ブチルリチウム(30ml, 1.6Mヘキサン溶液)を滴下した。30分後、DMF(14.6g)を-78℃、窒素雰囲気下において滴下した後、室温に戻して1時間攪拌した。次いで0℃で1N塩酸(60ml)を加えて30分攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして酢酸エチルで5回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)薄黄色の油状物として1-エチルピラゾール-4-カルボキシアリド(2.9g)を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.24 (q, 2H,  $J=7.4$  Hz), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

参考例 2 2 8

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(300mg)、1-エチルピラゾール-4-カルボキシアリド(471mg)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液にト

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (804 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル =

- 5 1 : 1) 黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (382 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.70 (m, 7H), 2.76 (br, 2H), 3.27 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.39-3.83 (m, 5H), 4.07-4.29 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.33-7.54 (m, 6H), 7.79 (s, 1H).

#### 参考例 229

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (382 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の
- 15 混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で1日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブ
- 20 トキシエトキシフェニル)-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (287 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.34-1.65 (m, 7H), 2.78 (br, 2H), 3.29 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.11-4.22 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.50
- 25 (m, 4H), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.79 (s, 1H).

元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 71.14 ; H, 7.21 ; N, 8.58 ; Found. C, 70.84 ; H, 7.47 ; N, 8.48.

#### 参考例 230

2-メチルジオキサラン-2-イル酢酸エチル (2.0 g) のメタノール (6



9 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (23 ml) を加えて、室温で終夜攪拌した。ついで 1 N 塩酸で中和した後溶媒を減圧下で留去した。酢酸エチルを加えた後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して無色のアモルファスとして 2-メチルジオキソラン-2-イル酢酸 (1.63 g) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 4.03 (s, 4H).

#### 参考例 231

- 5- (2-ヒドロキシエチル) -4-メチルチアゾール (2.5 g) のジクロロメタン (125 ml) 溶液にセライト (10.0 g) を加えた後、PCC (18.9 g) を加えて窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去しエーテルで洗った。溶媒を減圧下で留去した後、フロリジルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で原点成分を除いてヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 4-メチルチアゾール-5-カルボキシアルデヒド (692 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80 (s, 3H), 8.98 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

#### 参考例 232

- 15 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、4-メチルチアゾール-5-カルボキシアルデヒド (482 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (804 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で 6 日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) 黄色の油状物として 7- (4-ブトキシエトキシフェニル) -1- [(4-メチルチアゾール-5-イル) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (284 mg) を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.76 (t, 2H,  $J=5.2$  Hz), 3.26 (t, 2H,  $J=5.2$  Hz), 3.55 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H,  $J=4.4$  Hz), 4.65 (s, 2H), 6.93 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 6.98 (d, 2H,  $J=9.2$  Hz), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz), 7.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

## 参考例 2 3 3

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(284mg)のテトラヒドロフラン(18ml)、メタノール(18ml)の  
5 混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)を加え室温で1日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブ  
10 トキシエトキシフェニル)-1-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(201mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.30-1.50 (m, 2H),  
1.50-1.70 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.79 (br, 2H), 3.29 (br, 2H), 3.56 (t, 2H,  
J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=4.8Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.67 (s, 2H),  
15 6.92-7.01 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.89 (s, 1H),  
8.68 (s, 1H).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 68.27 ; H, 6.55 ; N, 5.69 : Found. C, 67.95 ;  
H, 6.56 ; N, 5.63.

## 参考例 2 3 4

20 7-ブロモ-1-[(4-メチルフェニル)スルフォニル]-オキソ-2,3,  
4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチルと7-ブロ  
モ-1-[(4-メチルフェニル)スルフォニル]-オキソ-2,3,4,5-テ  
トラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチルの混合物(135.0  
g)のテトラヒドロフラン溶液(1200ml)に-65℃で水素化ホウ素ナト  
25 リウム(11.1g)を加えた後、メタノール(120ml)を滴下した。滴下  
終了後、-15℃-25℃で1.5時間攪拌した後、アセトン(67.8g, 1.  
17モル)を-25℃で滴下してさらに30分間攪拌した。-45℃で酢酸エチ  
ル、水を加えて分液し、有機相を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥さ  
せた。溶媒を減圧下で留去して、褐色の油状物(152.3g)を得た。そのま

- ま乾燥テトラヒドロフラン (1000 ml) に溶かしてメタンスルホニルクロライド (50.1 g) を 0℃、窒素雰囲気下で滴下した。滴下終了後室温で 1 時間攪拌した後、DBU (66.6 g) を滴下して 5 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を 1 N 塩酸で 2 回洗った。さらに水、飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、褐色の油状物 (148 g) を得た。これを酢酸 (520 ml) に溶かし濃硫酸 (260 ml, 4.88 モル) を 0℃ で加えた後、90℃ で 3 時間加熱した。放冷した後水 (40 ml) を加えて再び 90℃ で 2.5 時間加熱した。放冷した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣に氷を加え、pH = 4 になるまで 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取り、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1500 ml) に溶かした。不溶物を濾過して除き、濾液に pH = 4 になるまで 2 N 塩酸を 0℃ で加え、析出した固体を濾取した。減圧下で乾燥させ、緑色の固体として 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (69.4 g) を得た。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.36 (t, 2H, J=4.8 Hz), 2.87 (t, 2H, J=4.8 Hz), 6.35 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, J=8.6, 2.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.12 (s, 1H).

#### 参考例 235

- 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (68.2 g) のメタノール懸濁液 (1000 ml) に 0℃ で濃硫酸 (37.3 g) を加えた後、80℃ で 10 時間加熱した。放冷した後溶媒を減圧下で留去し、酢酸エチルと水を加え、0℃ で pH = 4 になるまで 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。分液して有機相を水、飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムで原点を除き (酢酸エチル) 得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗って 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (44.0 g) を得た。濾液をシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.4 g) を得た。
- 25

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.36 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.57 (br, 1H), 6.49 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 7.38 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.53 (s, 1H).

#### 参考例 2 3 6

- 5 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.0 g)、4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸 (3.1 g)、炭酸カリウム (3.8 g) をトルエン (100 ml)、エタノール (10 ml)、水 (10 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (860 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、  
10 100℃で8時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) 得られた固体をヘキサンで洗って、黄色の結晶として7-(4-  
15 -プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2.59 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.41 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.51 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.97 (2H, d, J=6.68 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.725 (1H, s).

#### 20 参考例 2 3 7

- 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (5.0 g)、4-ブトエトキシフェニルホウ酸 (4.6 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (35 ml) をトルエン (200 ml)、エタノール (35 ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニル  
25 フォスフィンパラジウム (1.0 g) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で終夜加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) 得られた固体をヘキサンで洗って、黄色の結晶として7-(4-ブトキシエ

トキシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (5.7 g) を得た。

m. p. 205-207 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29-1.49 (2H, m),  
5 1.55-1.68 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.41-3.45 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.85 (1H, s).

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> Calcd. C, 72.42 ; H, 7.13 ; N, 3.67 : Found. C, 72.32 ; H, 7.01 ;  
10 N, 3.84.

#### 参考例 238

ヘキサンで3回洗った60%水素化ナトリウム (4.2 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 懸濁液に4-ブロモピラゾール (7.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を0°C、窒素雰囲気下で滴下した後室温に戻して1時間攪拌した。この混合液にヨウ化エチル (17.8 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を0°C、窒素雰囲気下で滴下した後、1日間還流した。溶液をテトラヒドロフランで薄めた後、セライトを用いて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した後、さらにヘキサンを加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した後、減圧下で蒸留して薄黄色の液体として4-ブロモ-1-イソプロピルピラゾール (5.8 g) を得た。  
15 20

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (d, 6H, J=6.6 Hz), 4.40-4.54 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

#### 参考例 239

4-ブロモ-1-イソプロピルピラゾール (5.0 g) の乾燥エーテル (75 ml) 溶液に-78°C、窒素雰囲気下においてn-ブチルリチウム (22 ml, 1.6 Mヘキサン溶液) を滴下した。30分後、DMF (9.7 g) を-78°C、窒素雰囲気下において滴下した後、室温に戻して1時間攪拌した。次いで0°Cで1N塩酸 (40 ml) を加えて30分攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして酢酸エチルで5回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧  
25

下で溶媒を留去して薄黄色の油状物として1-イソプロピルピラゾール-4-カルボキシアリデヒド (3.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H,  $J=6.6$  Hz), 4.48-4.61 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 9.86 (s, 1H).

#### 5 参考例 240

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、1-イソプロピルピラゾール-4-カルボキシアリデヒド (524 mg) の1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (964 mg) を加え窒素雰囲気下、室温で4日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) 黄色の油状物として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (392 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.34-1.65 (m, 10H), 2.75 (t, 2H,  $J=5.0$  Hz), 3.26 (t, 2H,  $J=5.0$  Hz), 3.55 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.78-3.83 (m, 5H), 4.16 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 4.42 (s, 2H), 4.44-4.61 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.36-7.50 (m, 5H), 7.55 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz), 7.79 (s, 1H).

#### 20 参考例 241

- 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (392 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え室温で3日間攪拌した。次いで0℃で水を加え、さらに1N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-[(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (229 mg)

を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.53-1.68 (m, 2H), 2.77 (br, 2H), 3.29 (br, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.81 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.43-4.52 (m, 3H), 6.96-7.00 (m, 3H), 7.36-7.55 (m, 6H), 7.89 (s, 1H).

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 71.54 ; H, 7.40 ; N, 8.34 : Found. C, 71.16 ; H, 7.24 ; N, 8.23.

#### 参考例 2 4 2

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (800mg)、1-エチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒド (1.05g) の1, 2-ジクロロエタン (30ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.0g)、酢酸 (853mg) を加え窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) 黄色の油状物として7-ブロモ-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (593mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (t, 3H, J=6.6 Hz), 2.73 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.22 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.15 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.36 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.60 (s, 1H).

#### 参考例 2 4 3

7-ブロモ-1-[(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (550mg)、4-プロポキシフェニルホウ酸 (329mg)、炭酸カリウム (506mg) をトルエン (15ml)、エタノール (1.5ml)、水 (1.5ml) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌した。次いでテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (81mg) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間加熱した。放冷

した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）、黄色の油状物として１－[(１－エチルピラゾール－４－イル)メチル]－７－(４－プロポキシフェニル)－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル（３  
 5 70mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.48 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.27 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.96 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.16 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.93-  
 10 6.97 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.54 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.79 (s, 1H).

#### 参考例 244

１－[(１－エチルピラゾール－４－イル)メチル]－７－(４－プロポキシフェニル)－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル（３  
 15 70mg）のテトラヒドロフラン（24ml）、メタノール（24ml）の混合溶液に１N水酸化ナトリウム水溶液（8ml）を加え室温で１日間攪拌した。次いで０℃で水を加え、さらに１N塩酸を加えて中性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し黄色の油状物として１－[(１－エチルピラゾール－４－イル)メチル]－  
 20 ７－(４－プロポキシフェニル)－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸（３３０mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.49 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.78 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.96 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.16 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.44 (s, 2H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.40-7.50  
 25 (m, 4H), 7.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.89 (s, 1H).

#### 参考例 245

７－[４－(２－ブトキシエトキシ)フェニル]－１－(２－メチルチアゾール－４－イル)－２，３－ジヒドロ－１H-１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸メチル（0.17g）をメタノール（25ml）、THF（10ml）に溶か



## 265

し、1 N水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え、室温で、一晚攪拌後、60℃、5時間、加熱した。濃縮後、1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.12 g)を黄色結晶として得た。

mp 155-158℃. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.87 (2H, t-like), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.96 (2H, t-like), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.97 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, s), 7.88 (1H, s). IR (KBr) ν: 2926, 1674, 1530, 1495 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 246

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.30 g)をTHF(6.0 ml)に溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム(61 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。クロチルブロマイド(0.31 ml)を加えた後、60℃にて4日間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.23 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.65(2H, m), 1.75(3H, d, J=5.2Hz), 2.71-2.82(2H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.82(2H, m), 3.81(3H, s), 3.88(2H, d, J=4.4Hz), 5.22(1H, m), 5.63(1H, m), 6.85-7.01(3H, m), 7.36-7.49(4H, m), 7.77(1H, s)

## 参考例 247

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロチル-2,3-ジ

- ヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.22g)をTHF(4.4ml)/メタノール(4.4ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(2.2ml)を加え、40℃にて6時間攪拌した。1規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、
- 5 硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(=8/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(198mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.34-1.45(2H, m), 1.54-1.65(2H, m), 1.76(3H, d, J=5.4Hz), 2.82(2H, m), 3.27(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.83(2H, m), 3.89(3H, s), 4.13-4.18(2H, m), 5.23(1H, m), 5.66(1H, m), 6.88(1H, d, J=6.2Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.53(4H, m), 7.88(1H, s)

#### 実施例83 (化合物83の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.20g)をDMF(3.9ml)に溶解し、塩化チオニル(82μl)を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さのTHF溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン(111mg)、トリエチルア
- 20 ミン(0.31ml)のTHF溶液(3.3ml)に、氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=4/1)にて精製し、イソプロピルエーテル/酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-クロチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物83)(9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.45(2H, m), 1.53-1.78(6H, m), 2.20(3H, s), 2.68(1H, m), 3.33-3.43(4H, m), 3.55(2H, t, J=7.0Hz),

3. 59 (2H, s), 3. 77-3. 80 (2H, m), 3. 88 (2H, m), 3. 98-4. 07 (2H, m), 4. 12-4. 18 (2H, m), 5. 24 (1H, m), 5. 62 (1H, m), 6. 68 (3H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 97 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 27-7. 58 (7H, m)

#### 参考例 2 4 8

- 5     7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2. 0 g) を 1, 2-ジクロロエタン (70 ml) に溶解し、イソブチルアルデヒド (3. 2 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (5. 26 g) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製し、7-ブロモ-1-イソブチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1. 82 g) を得た。

- 15     <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 92 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 03 (1H, m), 2. 77-2. 82 (2H, m), 3. 10 (2H, d, J=7. 4Hz), 3. 21-3. 26 (2H, m), 3. 80 (3H, s), 6. 71 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 19-7. 26 (1H, m), 7. 42 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 58 (1H, s)

#### 参考例 2 4 9

- 20     7-ブロモ-1-イソブチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 90 g) をトルエン/エタノール/水 (=10/1/1, 41 ml) に溶解し、4-(2-プロポキシエトキシ) フェニルほう酸 (0. 72 g)、炭酸カリウム (0. 81 g) を加え、アルゴン雰囲気下 30 分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (123 mg) を加え、14 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、  
25     得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1) にて精製し、1-イソブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 79 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 94 (3H, t, J=7. 2Hz), 0. 95 (6H, d, J=6. 6Hz),

1. 57-1. 72 (2H, m), 1. 98-2. 15 (1H, m), 2. 80-2. 85 (2H, m), 3. 16 (2H, d, J=7. 2Hz),  
 3. 27-3. 32 (2H, m), 3. 51 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 78-3. 83 (2H, m), 3. 81 (3H, s),  
 4. 13-4. 19 (2H, m), 6. 89 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 95-7. 00 (2H, m), 7. 39 (1H, dd, J=8. 8,  
 2. 2Hz), 7. 43-7. 49 (3H, m), 7. 77 (1H, s)

5 IR(KBr) 2961, 2870, 1701, 1607, 1499, 1248, 1180, 927, 820 $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 250

1-イソブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 79 g) を THF (15. 8 ml) / メタノール (15. 8 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナト  
 10 リウム (7. 9 ml) を加え、室温にて 2. 0 時間攪拌した。1 規定塩酸にて pH  
 ≒ 4 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩  
 水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた  
 残さをヘキサン/酢酸エチル (= 6 / 1) にて洗浄し、1-イソブチル-7-[4-  
 15 - (2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
 ピン-4-カルボン酸 (0. 57 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 95 (3H, t, J=7. 2Hz), 0. 96 (6H, d, J=6. 6Hz),  
 1. 59-1. 71 (2H, m), 2. 00-2. 17 (1H, m), 2. 80-2. 86 (2H, m), 3. 19 (2H, d, J=7. 2Hz),  
 3. 30-3. 35 (2H, m), 3. 52 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 81 (2H, t, J=4. 8Hz), 4. 17 (2H, t,  
 J=4. 8Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 98 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 38-7. 53 (4H, m),  
 20 7. 89 (1H, s)

#### 実施例 84 (化合物 84 の製造)

1-イソブチル-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0. 57 g) を THF (1  
 1. 4 ml) に溶解し、オキサリルクロライド (0. 23 ml) を加え、室温に  
 25 て 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4-[メ  
 チル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン (0. 33 g)、  
 トリエチルアミン (0. 94 ml) の THF 溶液 (9. 9 ml) に、氷冷下滴下  
 し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。  
 飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、

得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝4／1）にて精製し、ヘキサン／酢酸エチルにて再結晶し、1-イソブチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（化合物84）（0.56g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 0.97(6H, d, J=6.6Hz), 1.62-1.82(6H, m), 2.00-2.17(1H, m), 2.20(3H, s), 2.64(1H, m), 2.87-2.95(2H, m), 3.18(2H, d, J=7.4Hz), 3.30-3.43(4H, m), 3.51(2H, t, J=7.0Hz), 3.56(2H, s), 3.78-3.83(2H, m), 3.99-4.07(2H, m), 4.13-4.19(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.57(10H, m)

IR(KBr) 3303, 2957, 1636, 1607, 1499, 1244, 1122, 926, 812cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 74.85 ; N, 6.71 ; H, 8.21 ; Found. C, 74.69 ; N, 6.92 ; H, 8.34

#### 15 参考例251

7-ブロモ-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.90g）をトルエン／エタノール／水（＝10／1／1、41ml）に溶解し、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸（0.76g）、炭酸カリウム（0.81g）を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。

20 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（123mg）を加え、14時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.75g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 0.95(6H, d, J=6.6Hz), 1.37-1.67(4H, m), 2.26(1H, m), 2.82(2H, m), 3.17(2H, d, J=4.8Hz), 3.30(2H, t, J=4.8Hz), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.83(2H, m), 3.81(3H, s), 4.13-

4. 18 (2H, m), 6. 89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6. 94-7. 00 (2H, m), 7. 36-7. 52 (4H, m),  
7. 77 (1H, s)

IR(KBr) 2959, 1703, 1607, 1499, 1244, 1181,  $814\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 2 5 2

- 5     7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-イソブチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 75 g) を THF (15. 0 ml) / メタノール (15. 0 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (7. 5 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。1 規定塩酸にて pH = 4 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残
- 10    さをヘキサン/酢酸エチル (= 6 / 1) にて洗浄し、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-イソブチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0. 61 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 93 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 0. 96 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

- 15    1. 34-1. 47 (2H, m), 1. 54-1. 66 (2H, m), 2. 08 (1H, m), 2. 79-2. 85 (2H, m), 3. 19 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3. 30-3. 35 (2H, m), 3. 56 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3. 81 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4. 16 (2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6. 90 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6. 98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 38-7. 53 (4H, m), 7. 89 (1H, s)

#### 実施例 8 5 (化合物 8 5 の製造)

- 20     7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-イソブチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0. 60 g) を THF (12. 0 ml) に溶解し、オキサリルクロライド (0. 24 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4- [メチル (テトラヒドロピラニル-4-イル) アミノメチル] アニリン (0. 33 g)、
- 25    トリエチルアミン (0. 96 ml) の THF 溶液 (9. 6 ml) に、氷冷下滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール = 4 / 1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、7- [4- (2-

プトキシエトキシ) フェニル] - 1 - イソブチル - N - [ 4 - [ N - メチル - N - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) アミノメチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド ( 化合物 8 5 ) ( 0. 4 9 g ) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 0.97(6H, d, J=6.6Hz), 1.33-1.46(2H, m), 1.54-1.77(6H, m), 2.07(1H, m), 2.20(3H, s), 2.64(1H, m), 2.88-2.95(2H, m), 3.18(2H, d, J=7.4Hz), 3.30-3.43(4H, m), 3.51-3.59(2H, m), 3.56(2H, s), 3.77-3.83(2H, m), 3.98-4.07(2H, m), 4.12-4.18(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.36-7.58(9H, m)
- 10 IR(KBr) 3303, 2955, 1636, 1597, 1499, 1242, 1121, 926, 812cm<sup>-1</sup>
- 元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 75.08 ; N, 6.57 ; H, 8.35 : Found. C, 74.99 ; N, 6.69 ; H, 8.16

#### 参考例 2 5 3

- 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル ( 1. 7 g ) を 1, 2 - ジクロロエタン ( 6 0 m l ) に溶解し、イソペンチルアルデヒド ( 3. 1 g )、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム ( 4. 5 g ) を加え、室温にて 1 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを水中に加えて、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ) にて精製し、7 - ブロモ - 1 - イソペンチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル ( 1. 8 4 g ) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95(6H, d, J=6.2Hz), 1.48-1.62(3H, m), 2.79(2H, t, J=4.4Hz), 3.21(2H, t, J=4.4Hz), 3.24-3.33(2H, m), 3.80(3H, s), 6.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.26(1H, m), 7.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.56(1H, s)
- 25

#### 参考例 2 5 4

7 - ブロモ - 1 - イソペンチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル ( 1. 8 g ) を THF ( 3 6 m l ) / メタノール ( 3 6 m l ) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム ( 1 8 m l ) を加え、室温にて 2 4 時間攪拌

した。1規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(=6/1)にて洗浄し、  
 5 7-ブロモ-1-イソペンチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(1.51g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96(6H, d, J=6.2Hz), 1.52-1.71(3H, m), 2.78-2.84(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 3.32(2H, d, J=8.2Hz), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.29(1H, m), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.68(1H, s)

#### 参考例 255

10 7-ブロモ-1-イソペンチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(1.5g)をDMF(30ml)に溶解し、塩化チオニル(0.84ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さのTHF溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン(1.04g)、トリエチルアミン(3.2ml)のTHF溶液  
 15 (20.8ml)に、氷冷下滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=3/1)にて精製し、7-ブロモ-1-イソペンチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(1.35g)を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96(6H, d, J=6.2Hz), 1.54-1.86(5H, m), 2.21(3H, s), 2.66(1H, m), 2.88(2H, m), 3.26(2H, m), 3.28-3.44(2H, m), 3.57(2H, s), 3.98-4.11(2H, m), 6.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.18-7.40(3H, m), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, s), 8.02(1H, s)

#### 実施例 86 (化合物 86 の製造)

7-ブロモ-1-イソペンチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.66g)をトルエン/エタノール/水(=



- 10 / 1 / 1、31.5 ml) に溶解し、4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルほう酸(0.33 g)、炭酸カリウム(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(56 mg)を加え、16時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=3/1)にて精製した。酢酸エチルに溶解し、ろ過して得られた溶液を、減圧下溶媒を除去し、イソプロピルエーテル/酢酸エチルにて再結晶し、1-イソペンチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物86)(80 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 0.96(6H, d, J=6.0Hz), 1.54-1.76(6H, m), 2.21(3H, s), 2.68(1H, m), 2.89(2H, m), 3.30-3.50(9H, m), 3.51(2H, t, J=6.2Hz), 3.58(2H, s), 3.98-4.07(2H, m), 4.15(2H, t, J=4.8Hz), 6.65(1H, s), 6.70-6.81(1H, m), 6.88(1H, d, J=9.2Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.69(9H, m)

IR(KBr) 3312, 2953, 2867, 1644, 1605, 1501, 1244, 829cm<sup>-1</sup>

#### 実施例87(化合物87の製造)

- 20 7-ブロモ-1-イソペンチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.66 g)をトルエン/エタノール/水(=10/1/1、31.5 ml)に溶解し、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸(0.35 g)、炭酸カリウム(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(56 mg)を加え、16時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=3/1)にて精製した。酢酸エチルに溶解し、ろ過して得ら

れた溶液を、減圧下溶媒を除去し、イソプロピルエーテル／酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソペンチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物87)(74mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 0.98(6H, d, J=6.2Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.75(6H, m), 2.21(3H, s), 2.67(1H, m), 2.85-2.92(2H, m), 3.30-3.43(9H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.58(2H, s), 3.77-3.83(2H, m), 4.00-4.06(2H, m), 4.12-4.17(2H, m), 6.66(1H, s), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.38-7.63(7H, m)  
IR(KBr) 3328, 2957, 2870, 1642, 1607, 1503, 1242, 1140, 823cm<sup>-1</sup>

#### 参考例256

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.70g)をTHF(14.0ml)に溶解し、0℃にて60%水素化ナトリウム(142mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン(0.83ml)を加え、60℃にて60時間攪拌した。室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=4/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メチル-2-ブテニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.71g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, d, J=7.2Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.68(2H, m), 1.75(3H, s), 1.78(3H, s), 2.78-2.83(2H, m), 3.19-3.25(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.80(2H, m), 3.93(2H, d, J=6.2Hz), 4.10-4.18(2H, m), 5.32(1H, m), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.52(4H, m), 7.76(1H, s)

#### 参考例257

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メチル-2-ブ

テニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.70 g) を THF (14 ml) / メタノール (14 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (7.0 ml) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。1 規定塩酸にて pH ≒ 5 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン / 酢酸エチル (= 6 / 1) にて洗浄し、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1- (3-メチル-2-ブテニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.46 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, d, J=7.2Hz), 1.35-1.47 (2H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.79-2.85 (2H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.83 (2H, m), 3.95 (2H, d, J=5.8Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 5.33 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.54 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.89 (1H, s)

#### 実施例 88 (化合物 88 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1- (3-メチル-2-ブテニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.45 g) を THF (9.0 ml) に溶解し、オキサリルクロライド (0.18 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4- [メチル (テトラヒドロピラニル-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.24 g)、トリエチルアミン (0.70 ml) の THF 溶液 (7.2 ml) に、氷冷下滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / エタノール = 4 / 1) にて精製し、ヘキサン / 酢酸エチルにて再結晶し、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-イソブチル-N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 88) (0.33 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, d, J=7.2Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-

1. 67 (6H, m), 1. 77 (3H, s), 1. 80 (3H, s), 2. 21 (3H, m), 2. 65 (1H, m), 2. 91 (2H, m), 3. 25-3. 44 (4H, m), 3. 55 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 57 (2H, s), 3. 80 (2H, t, J=4. 8Hz), 3. 95 (2H, d, J=6. 2Hz), 4. 00-4. 08 (2H, m), 4. 16 (2H, t, J=4. 6Hz), 5. 34 (1H, m), 6. 89 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 97 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 27-7. 56 (10H, m)

5 IR(KBr) 2926, 2865, 1703, 1607, 1499, 1244, 1181, 814 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 75. 54 ; N, 6. 45 ; H, 8. 19 : Found. C, 75. 39 ; N, 6. 40 ; H, 8. 03

#### 参考例 2 5 8

2-エトキシエタノール (22. 8 g) を THF (228 ml) に溶解し、0℃  
 10 にてトリエチルアミン (49. 3 ml)、メタンスルホニルクロライド (23. 6 ml) を加えて、室温にて1時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを、4-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] 酪酸 (30. 0 g)、60%水素化ナトリウム (10. 1 g) の THF 溶液 (4  
 15 50 ml) に滴下した。60℃にて16時間攪拌し、室温に冷却後、反応液を水中に加え、1規定水酸化ナトリウム (50 ml) を加えて酢酸エチルにて洗浄した。1規定塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを塩化メチレン (54. 6 ml) に溶解し、濃硫酸 (3. 23 ml)、  
 20 硫酸マグネシウム (28. 3 g) の塩化メチレン溶液 (273 ml) に滴下した。2-メチル-2-プロパノール (28. 1 ml) を加え、室温にて18時間攪拌した。飽和重曹水を加え、 $\text{pH} \approx 8$ とした後、酢酸エチルにて抽出した。水にて洗浄後、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1→5/1) にて精製し、4-[(ベンジルオキシカルボニル) (2-  
 25 エトキシエチル) アミノ] 酪酸 tert-ブチル (8. 7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 20 (3H, d, J=7. 4Hz), 1. 44 (9H, s), 1. 71-1. 82 (2H, m), 2. 27 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 64 (2H, t, J=7. 4Hz), 2. 72-2. 81 (2H, m), 3. 50 (2H, q, J=7. 4Hz), 3. 50-3. 56 (2H, m)

## 参考例 259

4-[(ベンジルオキシカルボニル) (2-エトキシエチル) アミノ] 酪酸 tert-ブチル (8.7 g) をメタノール (87 ml) に溶解し、10%パラジウム/カーボン (0.87 g) を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した。セライトろ過にて10%パラジウム/カーボンを除去し、得られた溶液を減圧下溶媒を除去し、4-[(2-エトキシエチル) アミノ] 酪酸 tert-ブチル (5.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, J=7.0Hz), 1.43 (9H, s), 1.77-1.87 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 3.31-3.57 (6H, m), 5.13 (2H, s), 7.32-7.37 (5H, m)

## 10 参考例 260

4-[(2-エトキシエチル) アミノ] 酪酸 tert-ブチル (5.5 g) をDMF (43.9 ml) に溶解し、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (4.4 g) を加えた後、炭酸カリウム (3.6 g) を加え、90℃にて60時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

15 飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1→5/1) にて精製し、4-[4-ブロモ(2-エトキシエチル)-2-ホルミルアニリノ] 酪酸 tert-ブチル (2.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (3H, d, J=7.0Hz), 1.41 (9H, s), 1.76-1.81 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 3.23 (2H, t, J=7.4Hz), 3.28-3.39 (4H, m), 3.37 (2H, q, J=7.0Hz), 3.43-3.49 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 10.30 (1H, s)

## 参考例 261

4-[4-ブロモ(2-エトキシエチル)-2-ホルミルアニリノ] 酪酸 tert-ブチル (0.24 g) をトルエン (4.8 ml) / 2-メチル-2-プロパノール (0.48 ml) に溶解し、カリウム tert-ブトキシド (72 mg) を加え、100℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）にて精製し、7-ブロモ-1-（2-エトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチル（0.15 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.53 (9H, s), 2.76 (2H, t, J=4.4Hz), 3.26 (2H, t, J=4.4Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 3.52 (2H, q, J=7.0Hz), 3.62-3.69 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.39 (1H, d, J=2.2Hz), 7.46 (1H, s)

#### 参考例 262

7-ブロモ-1-（2-エトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチル（1.1 g）を酢酸エチル（22 ml）に溶解し、室温にて4規定塩酸／酢酸エチル（11 ml）を加えて24時間攪拌した。飽和重曹水を加え、pH≒4とした後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン／酢酸エチル（＝8／1）にて洗浄し、7-ブロモ-1-（2-エトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.73 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.82 (2H, t, J=4.4Hz), 3.30 (2H, t, J=4.4Hz), 3.51 (2H, t, J=4.4Hz), 3.52 (2H, q, J=7.0Hz), 3.67 (2H, t, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.69 (1H, s)

#### 20 参考例 263

7-ブロモ-1-（2-エトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.73 g）をDMF（14.6 ml）に溶解し、塩化チオニル（0.39 ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さのTHF溶液を、4-〔メチル（テトラヒドロピラニル-4-イル）アミノメチル〕アニリン（0.53 g）、トリエチルアミン（1.5 ml）のTHF溶液（15.9 ml）に、氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝3／1）にて精製し、7-ブ

ロモ-1-(2-エトキシエチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.66 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.63-1.82 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.87-2.96 (4H, m), 3.31-3.38 (4H, m), 3.47-3.58 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.64-3.70 (2H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=2.6Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 8.01 (1H, s)

#### 実施例 89 (化合物 89 の製造)

7-ブロモ-1-(2-エトキシエチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.32 g) をトルエン/エタノール/水 (=20/1/1, 14.3 ml) に溶解し、4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.16 g)、炭酸カリウム (0.18 g) を加え、アルゴン雰囲気下 30 分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (27 mg) を加え、14 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=3/1) にて精製した。酢酸エチルに溶解し、ろ過して得られた溶液を、減圧下溶媒を除去し、イソプロピルエーテル/酢酸エチルにて再結晶し、1-(2-エトキシエチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 89) (60 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.59-1.80 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.22-3.69 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.69-3.73 (2H, m), 3.78-3.84 (2H, m), 3.99-4.17 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8Hz), 6.69 (1H, s), 6.95-7.03 (3H, m), 7.30-7.56 (9H, m)

#### 実施例 90 (化合物 90 の製造)

7-ブロモ-1-(2-エトキシエチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テ

トラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.32 g) をトルエン/エタノール/水 (=20/1/1, 14.3 ml) に溶解し、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルほう酸 (0.17 g)、炭酸カリウム (0.18 g) を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (27 mg) を加え、14時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=3/1) にて精製した。酢酸エチルに溶解し、ろ過して得られた溶液を、減圧下溶媒を除去し、イソプロピルエーテル/酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-(2-エトキシエチル) -N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物90) (15 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 1.29-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.30-3.44 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.67-3.72 (2H, m), 3.98-4.07 (2H, m), 4.13-4.18 (2H, t, J=4.8Hz), 6.70 (1H, s), 6.95-7.03 (3H, m), 7.27-7.55 (9H, m)

## 20 参考例264

2-メトキシエタノール (20 g) をTHF (400 ml) に溶解し、0℃にてトリエチルアミン (47.6 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (9.66 g)、p-トルエンスルホニルクロライド (60.2 g) を加えて、室温にて2時間攪拌した。60℃にて3時間攪拌した後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを、4-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] 酪酸 (30.2 g)、60%水素化ナトリウム (10.2 g) のTHF溶液 (453 ml) に滴下した。65℃にて24時間攪拌し、室温に冷却後、反応液を水中に加え、1規定水酸化ナトリウム (50 ml) を加えて酢酸エチルにて洗浄し



た。1規定塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを塩化メチレン（90 ml）に溶解し、濃硫酸（5.4 ml）、硫酸マグネシウム（48.9 g）の塩化メチレン溶液（450 ml）に滴下した。2-メチル-2-プロパノール（48.6 ml）を加え、室温にて18時間攪拌した。飽和重曹水を加え、pH≒8とした後、酢酸エチルにて抽出した。水にて洗浄後、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1→5／1）にて精製し、4-〔（ベンジルオキシカルボニル）（2-メトキシエチル）アミノ〕酪酸 tert-ブチル（10.7 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.75-1.87 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.2Hz), 3.18-3.58 (9H, m), 5.13 (2H, s)

## 参考例 265

4-〔（ベンジルオキシカルボニル）（2-メトキシエチル）アミノ〕酪酸 tert-ブチル（30.0 g）をメタノール（300 ml）に溶解し、10%パラジウム／カーボン（3.0 g）を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した。セライトろ過にて10%パラジウム／カーボンを除去した後、減圧下溶媒を除去し、得られた残さを、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド（15.8 g）、炭酸ナトリウム（9.9 g）のDMF溶液（186 ml）に滴下した。90℃にて65時間攪拌し、室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、4-〔4-ブロモ（2-メトキシエチル）-2-ホルミルアニリノ〕酪酸 tert-ブチル（6.0 g）を得た。4-〔4-ブロモ（2-メトキシエチル）-2-ホルミルアニリノ〕酪酸 tert-ブチル（6.0 g）をトルエン（60 ml）／2-メチル-2-プロパノール（6.0 ml）に溶解し、カリウム tert-ブトキシド（1.85 g）を加え、100℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去

し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、7-ブロモ-1-（2-メトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピンカルボン酸 tert-ブチル（1.8 g）を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=4.4Hz), 3.24 (2H, t, J=4.8Hz), 3.39 (3H, s), 3.55-3.65 (4H, m), 6.73 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, s)

#### 参考例 266

- 7-ブロモ-1-（2-メトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチル（1.8 g）をトルエン／エタノール／水（＝10／1／1、62.4 ml）に溶解し、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルほう酸（1.68 g）、炭酸カリウム（1.55 g）を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.22 g）を加え、16時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、7-[4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル]-1-（2-メトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチル（1.4 g）を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54 (9H, s), 1.53-1.65 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49-3.58 (4H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 4.13-4.18 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=5.4Hz), 6.87 (2H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.65 (1H, s)

#### 25 参考例 267

7-[4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル]-1-（2-メトキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチル（1.4 g）を酢酸エチル（28 ml）に溶解し、室温にて4規定塩酸／酢酸エチル（14 ml）を加え、60℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、飽和重曹

水を加え、 $pH \approx 5$ とした後、減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン／酢酸エチル（＝6／1）にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.61g、49%）を得た。

- 5  $^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.66(2H, m), 2.84(2H, m), 3.34-3.44(2H, m), 3.41(3H, s), 3.56(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 3.52-3.59(2H, m), 3.65-3.71(2H, m), 4.13-4.18(2H, m), 6.98(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.00(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.40-7.50(4H, m), 7.89(1H, s)

#### 実施例 91（化合物 91 の製造）

- 10 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.60g）を THF（12.0ml）に溶解し、オキサリルクロライド（0.24ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4-[メチル（テトラヒドロピラニル-4-イル）アミノメチル]アニリン（0.33g）、トリエチルアミン（0.95ml）の THF 溶液（9.9ml）に、  
15 氷冷下滴下し、室温にて14時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝4／1）にて精製し、ヘキサン／酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（化合物 91）（0.57g）を得た。

- 25  $^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.30-1.45(2H, m), 1.54-1.76(2H, m), 2.20(3H, s), 2.64(1H, m), 2.91(2H, m), 3.30-3.41(2H, m), 3.41(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 3.56(2H, s), 3.65-3.71(2H, m), 3.77-3.83(2H, m), 4.00-4.17(2H, m), 4.15(2H, t,  $J=4.8$ Hz), 6.97(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 6.99(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.30(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.39-7.56(9H, m)

IR(KBr) 3321, 2922, 1640, 1609, 1501, 1244, 1140, 822 $cm^{-1}$

## 参考例 268

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.60g)をTHF(12.0ml)に溶解し、ピリジン(0.37ml)、4-ジメチルアミノピリジン(56mg)を加えた後、クロトン酸無水物(0.58ml)を加え、50℃にて24時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(E)-2-ブテノイル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.53g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94(3H, t, J=7.0Hz), 1.34-1.46(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 3.52-3.60(2H, t, J=6.2Hz), 3.79-3.85(2H, m), 3.83(3H, s), 4.15-4.21(2H, m), 4.94-5.11(1H, m), 5.88-6.04(1H, m), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.53(3H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, s), 7.74(1H, s)

## 参考例 269

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(E)-2-ブテノイル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.53g)をTHF(10.6ml)/メタノール(10.6ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(5.3ml)を加え、室温にて20時間攪拌した。1規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(=8/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(E)-2-ブテノイル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.40g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97(3H, t, J=6.8Hz), 1.31-1.50(2H, m), 1.54-1.63(2H, m), 1.80(3H, d, J=6.4Hz), 3.57(2H, t, J=6.6Hz), 3.82(2H, m), 4.19(2H, m), 4.90(1H, m), 6.01(1H, m), 7.03(2H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.57(3H, m), 7.67(1H, s), 7.84(1H, s)

## 実施例 9 2 (化合物 9 2 の製造)

- 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1- [(E)-2-ブテノ  
 イル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.39 g)  
 を THF (7.8 ml) に溶解し、DMF (二滴)、オキサリルクロライド (0.  
 5 15 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残  
 さの THF 溶液を、4- [メチル (テトラヒドロピラニル-4-イル) アミノメ  
 チル] アニリン (210 mg)、トリエチルアミン (0.60 ml) の THF 溶  
 液 (6.3 ml) に、氷冷下滴下して室温にて 14 時間攪拌した。反応液を水中  
 に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムに  
 10 て乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィー (酢酸エチル/エタノール=4/1) にて精製し、イソプロピルエーテ  
 ル/酢酸エチルにて再結晶し、1- [(E)-2-ブテノイル] - 7- [4- (2-  
 ブトキシエトキシ) フェニル] - N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒド  
 ロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベン  
 15 ゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 9 2) (168 mg) を得た。

m. p. 148-150°C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.49 (2H, m), 1.54-  
 1.82 (9H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.16-3.43 (3H, m),  
 3.52-3.60 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.91 (1H,  
 20 m), 6.00-6.09 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18-7.33 (3H, m), 7.39-7.67 (8H,  
 m)

IR (KBr) 2936, 2851, 1659, 1609, 1495, 1250, 1140, 826cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.7H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.51 ; N, 6.32 ; H, 7.65 : Found. C,  
 72.33 ; N, 6.05 ; H, 7.42

## 25 参考例 2 7 0

1-イソプロピル-2-ピロリドン (9.2 g) に 4 規定水酸化ナトリウム (3  
 6 ml) を加え、3.5 時間攪拌した。0°C に冷却後、濃塩酸にて中和した。室  
 温にて炭酸ナトリウム (15.3 g) を加えた後、5-ブロモ-2-フルオロベ  
 ンズアルデヒド (7.3 g) のジメチルスルホキサイド溶液 (96 ml) を滴下

- し、5時間加熱還流した。室温に冷却後、6規定塩酸にてpH≒4とし、酢酸エチル／THFにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1→3／2）にて精製し、4-（4-ブromo-2-ホルミルイソプロピルアニリノ）酪酸（0.92g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12(6H, d, J=6.6Hz), 1.74(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.0Hz), 3.16(2H, t, J=6.6Hz), 3.30(1H, m), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, d, J=8.8, 2.4Hz), 7.95(1H, d, J=2.4Hz), 10.21(1H, s)

#### 参考例 271

- 10 4-（4-ブromo-2-ホルミルイソプロピルアニリノ）酪酸（0.9g）をDMF（4.5ml）に溶解し、炭酸カリウム（0.49g）を加えた後、よう化メチル（0.2ml）を滴下して、室温にて1時間攪拌した。炭酸ジメチル（9ml）を加え、28%ナトリウムメトキシド／メタノール溶液（1.27g）を加えて50℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、2規定塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。
- 15 減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1→8／1）にて精製し、7-ブromo-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.50g）を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(6H, d, J=6.6Hz), 2.73-2.79(2H, m), 3.15(2H, t, J=4.8Hz), 3.80(3H, s), 3.98(1H, s), 6.70(1H, d, J=9.0Hz), 7.22(1H, d, J=2.6Hz), 7.42(1H, d, J=2.6Hz), 7.55(1H, s)

#### 参考例 272

- 7-ブromo-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.50g）をトルエン／エタノール／水（＝10／1／1, 20, 4ml）に溶解し、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルほう酸（0.48g）、炭酸カリウム（0.47g）を加え、アルゴン雰囲気下30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.10g）を加え、14時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出し

- た。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1→8／1）にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.44g)を得た。7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.44g)をTHF(8.8ml)/メタノール(8.8ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(4.4ml)を加え、50℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、1規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチル／THFにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン／酢酸エチル(12／1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(320mg)を得た。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.28(6H, d, J=6.6Hz), 1.28-1.68(4H, m), 2.77-2.83(2H, m), 3.20-3.26(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.81(2H, t, J=4.8Hz), 4.11(1H, m), 4.13-4.18(2H, m), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 6.98(2H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.54(4H, m), 7.87(1H, s)

#### 実施例93（化合物93の製造）

- 20 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.32g)をTHF(6.4ml)に溶解し、DMF(二滴)を加えた後、オキサリルクロライド(165μl)を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さのTHF溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]
- 25 アニリン(183mg)、トリエチルアミン(0.63ml)のTHF溶液(5.5ml)に氷冷下滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝4／1）にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキ

シ) フェニル] - 1-イソプロピル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 9 3) (284 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.29 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

5 1.32-1.54 (2H, m), 1.57-1.76 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.89 (2H, m), 3.24-3.43 (4H, m), 3.55 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.80 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.16 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40-7.56 (8H, m)

IR (KBr) 2959, 2870, 1667, 1597, 1514, 1497, 1404, 1242,  $820\text{cm}^{-1}$

10 元素分析  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 73.78; N, 6.62; H, 8.26; Found. C, 74.04; N, 6.53; H, 8.41

#### 参考例 273

7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.37 g) を THF (27.4 ml) に  
15 溶解し、 $0^\circ\text{C}$  にて 60% 水素化ナトリウム (0.27 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。3-ブロモ-1-(トリメチルシリル)-1-プロピン (1.48 ml) を加え、 $65^\circ\text{C}$  にて 90 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフ  
20 ィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-(3-トリメチルシリル-2-プロピニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.18 (9H, s), 0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.34-1.44 (2H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.33-3.40 (4H, m), 3.56 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.78-3.84 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.10-4.19 (2H, m), 6.97-7.06 (3H, m), 7.43 (4H, m), 7.76 (1H, s)

#### 参考例 274

7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-(3-トリメチルシリル



ル-2-プロピニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.78 g) を THF (7.8 ml) / メタノール (7.8 ml) に溶解し、2 規定水酸化カリウム (7.8 ml) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。

- 6 規定塩酸に pH = 4 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン / 酢酸エチル (= 8 / 1) にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-(2-プロピニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.52 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34-1.47 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.84-2.95 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.84 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=2.2Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.56 (4H, m), 7.87 (1H, s)

#### 実施例 9 4 (化合物 9 4 の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-(2-プロピニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.52 g) を THF (10.4 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (0.27 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4-[メチル (テトラヒドロピラニル-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.30 g)、トリエチルアミン (1.04 ml) の THF 溶液 (9.0 ml) に氷冷下滴下して、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / エタノール = 4 / 1) にて精製し、ヘキサン / 酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-1-(2-プロピニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 9 4) (570 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.32 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m),

3.30-3.42(6H, m), 3.51-3.59(2H, m), 3.55(2H, s), 3.77-3.83(2H, m), 4.00-4.17(4H, m), 4.06(1H, m), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.56(8H, m), 7.67(1H, s)

IR(KBr) 3322, 3249, 2948, 1642, 1607, 1499, 1240, 1140, 810 $\text{cm}^{-1}$

- 5 元素分析  $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 75.33 ; N, 6.76 ; H, 7.62 : Found. C, 75.39 ; N, 6.74 ; H, 7.53

#### 参考例 275

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.20g)をTHF(24.0ml)に溶解し、0℃にて60%水素化ナトリウム(0.24g)を加え、室温にて1時間攪拌した。1-ブロモ-2-ブチン(0.80ml)を加え、65℃にて4日間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-ブチニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.50g)を得た。
- 15

- $^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.45(2H, m), 1.53-1.68(2H, m), 1.83-1.86(3H, m), 2.83-2.89(2H, m), 3.30-3.38(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.84(2H, m), 3.81(3H, s), 4.01(2H, d, J=2.2Hz), 4.13-4.18(2H, m), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.54(4H, m), 7.76(1H, s)
- 20

#### 参考例 276

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-ブチニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.50g)をTHF(5.0ml)/メタノール(5.0ml)に溶解し、2規定水酸化カリウム(5.0ml)を加え、50℃にて3時間攪拌した。6規定塩酸にてpH≒4とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さを
- 25

ヘキサン／酢酸エチル (= 8 / 1) にて洗浄し、7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (2 - ブチニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (0.40 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.55-

5 1.64 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.84 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=2.0Hz), 4.17 (2H, t, J=4.8Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44-7.55 (4H, m), 7.87 (1H, s)

IR (KBr) 2922, 1677, 1607, 1503, 1275, 1248, 1192, 924, 806 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 9 5 (化合物 9 5 の製造)

10 7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (2 - ブチニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (0.40 g) を THF (8.0 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (0.20 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4 - [メチル (テトラヒドロピラニル - 4 - イル) アミノメチル]

15 ル アニリン (224 mg)、トリエチルアミン (0.64 ml) の THF 溶液 (6.7 ml) に氷冷下滴下し、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／エタノール = 4 / 1 → 3 / 1) にて精製し、ヘキサン／酢酸

20 エチルにて再結晶し、7 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (2 - ブチニル) - N - [4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 9 5) (359 mg) を得た。

m. p. 129-131°C

25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.54-1.76 (6H, m), 1.86 (23H, s), 2.21 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.30-3.44 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.2Hz), 3.56 (2H, s), 3.80 (2H, t, J=4.8Hz), 4.00-4.10 (4H, m), 4.13-4.18 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, m), 7.39-7.58 (8H, m)

IR(KBr) 2953, 1655, 1605, 1514, 1499, 1244, 1138, 814 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 75.56 ; N, 6.61 ; H, 7.77 ; Found. C, 75.53 ; N, 6.52 ; H, 7.79

#### 参考例 277

- 5     7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.56g)をTHF(11.2ml)に溶解し、ピリジン(0.17ml)、クロロギ酸エチル(0.18ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。4-ジメチルアミノピリジン(169mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。
- 10   飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(エトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(580mg)を得た。
- 15    $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.26-1.42(5H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.93(2H, m), 3.56(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.66-3.84(4H, m), 3.83(3H, s), 4.14-4.29(4H, m), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47-7.59(5H, m), 7.73(1H, s)

#### 参考例 278

- 20   7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(エトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.58g)をTHF(8.7ml)/メタノール(8.7ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(8.7ml)を加え、50℃にて4時間攪拌した。6規定塩酸にて $\text{pH} \approx 4$ とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた
- 25   残さをヘキサン/酢酸エチル(=8/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(エトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.46g)を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.29(3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.56-1.66(2H, m), 2.95(2H, m), 3.56(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.75-3.85(4H, m),

4. 17(2H, t, J=4. 8Hz), 4. 23(2H, q, J=6. 6Hz), 7. 01(2H, d, J=8. 4Hz), 7. 51-7. 62(5H, m), 7. 84(1H, s)

#### 実施例 9 6 (化合物 9 6 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (エトキシカルボニル)  
 5 -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0. 46 g) を THF (9. 2 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (0. 22 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4- [メチル (テトラヒドロピラニル-4-イル) アミノメチル] アニリン (246 mg)、トリエチルアミン (0. 71 ml) の  
 10 THF 溶液 (7. 4 ml) に氷冷下滴下し、室温にて12時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=4/1→3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル]  
 15 -1- (エトキシカルボニル) -4- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 9 6) (0. 48 g) を得た。

m. p. 152-154°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 93(3H, t, J=7. 2Hz), 1. 29(3H, t, J=6. 4Hz),  
 20 1. 33-1. 45(2H, m), 1. 54-1. 75(6H, m), 2. 21(3H, s), 2. 65(1H, m), 3. 00(2H, m), 3. 30-3. 43(2H, m), 3. 55(2H, t, J=6. 6Hz), 3. 57(2H, s), 3. 81(2H, m), 4. 00-4. 20(2H, m), 4. 17(2H, t, J=4. 8Hz), 4. 23(2H, q, J=6. 4Hz), 7. 00(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 31(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 46-7. 60(8H, m)

IR(KBr) 3308, 2955, 2870, 1699, 1609, 1497, 1250, 1208, 1140, 922, 826,  
 25 731cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> Calcd. C, 71. 00 ; N, 6. 54 ; H, 7. 53 ; Found. C, 71. 14 ; N, 6. 26 ; H, 7. 36

#### 参考例 2 7 9

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベ

ンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.43 g) をピリジン (4.3 ml) に溶解し、クロロギ酸アリル (0.23 ml) を加え、室温にて14時間攪拌した。4-ジメチルアミノピリジン (40 mg) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、1-(アリルオキシカルボニル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.30 g) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28-1.45 (2H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.85 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.15-4.19 (2H, m), 4.67 (1H, m), 5.24 (1H, m), 5.94 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.60 (5H, m), 7.73 (1H, s)

#### 参考例 280

- 15 1-(アリルオキシカルボニル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.30 g) を THF (4.5 ml) / メタノール (4.5 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (3.0 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。1規定塩酸にて pH≒4 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル (=8/1) にて洗浄し、1-(アリルオキシカルボニル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.75-3.87 (4H, m), 4.18 (2H, d, J=4.8Hz), 4.68 (1H, m), 5.24 (1H, m), 5.96 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.61 (5H, m), 7.85 (1H, s)

#### 実施例 97 (化合物 97 の製造)

1-(アリルオキシカルボニル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェ

- ニル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.24 g) を THF (4.8 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (0.11 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル] アニリン (125 mg)、トリエチルアミン (0.36 ml) の THF 溶液 (5.0 ml) に氷冷下滴下し、室温にて12時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=4/1→3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、1-(アリルオキシカルボニル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-4-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-1-カルボキサミド (化合物97) (0.23 g) を得た。

m. p. 160-162°C

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.49 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.37 (2H, td, J=11.0, 2.8Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 4.67 (1H, m), 5.25 (1H, m), 5.92 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.47-7.58 (9H, m)
- 20 IR (KBr) 3353, 2953, 2845, 1686, 1658, 1611, 1533, 1316, 1206, 1086, 922, 829, 764 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> Calcd. C, 71.94 ; N, 6.29 ; H, 7.40 : Found. C, 71.69 ; N, 6.33 ; H, 7.49

#### 参考例 281

- 25 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.50 g) を 1, 2-ジクロロエタン (15 ml) に溶解し、1, 3-チアゾール-5-カルバルデヒド (0.43 g)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.80 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.27 g) を加えて6時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去して得られた残さを水中に加えて、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／2→2／3）にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.50g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.34-1.44(2H, m), 1.54-1.65(2H, m), 2.79(2H, m), 3.30(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.83(2H, m), 3.81(3H, s), 4.16(2H, m), 6.94-7.10(3H, m), 7.39-7.57(3H, m), 7.56(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, s), 7.83(1H, s), 8.78(1H, s)

#### 参考例 282

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.50g)をTHF(5.0ml)/メタノール(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(5.0ml)を加え、室温にて16時間攪拌した。1規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチル/THFにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン／酢酸エチル(8／1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(385mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.34-1.44(2H, m), 1.55-1.67(2H, m), 2.82(2H, m), 3.33(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.81(2H, t, J=4.8Hz), 4.17(2H, m), 4.77(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.50(3H, m), 7.58(1H, d, J=1.8Hz), 7.85(1H, s), 7.91(1H, s), 8.81(1H, s)

#### 実施例 98 (化合物 98 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸



(0.38 g) を塩化メチレン (19 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (90  $\mu$ l) を加え、室温にて2時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン (198 mg)、トリエチルアミン (2.75 ml) の塩化メチレン溶液 (7.6 ml) に氷冷下滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=2/1) にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物98) (190 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.48(2H, m), 1.53-1.72(2H, m), 2.21(3H, s), 2.66(1H, m), 2.87(2H, m), 3.30-3.43(4H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.57(2H, s), 3.80(2H, m), 3.97-4.09(2H, m), 4.16(2H, m), 4.77(2H, m), 6.98(4H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.58(9H, m), 7.84(1H, s), 8.79(1H, s)  
IR(KBr) 3293, 2955, 1645, 1609, 1518, 1499, 1406, 1242, 1140, 821cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 283

アセチルチオアミド (5.0 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、2-クロロアセト酢酸エチル (11.0 g) を加えた後、16時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧下溶媒を除去し、得られた残さを水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (9.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36(3H, t, J=7.2Hz), 2.68(3H, m), 2.69(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz)

#### 参考例 284

2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (5.0 g) の

- THF (50 ml) 溶液を、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (1.1 g) の THF 溶液 (150 ml) に滴下した。室温にて4時間攪拌後、水 (1.1 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml)、水 (3.3 ml) を加え、10分間攪拌した。セライトろ過し、メタノールにて洗浄した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール (2.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.14 (1H, br), 4.72 (2H, d, J=5.0Hz)

10 参考例 285

- 2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール (1.0 g) を THF (20 ml) に溶解し、活性二酸化マンガン (6.0 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。活性二酸化マンガン (3.0 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。セライトろ過し、メタノールにて洗浄した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=10/10/1) にて精製し、2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (0.32 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 (3H, s), 2.73 (3H, s), 10.13 (1H, s)

参考例 286

- 20 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.70 g) を1,2-ジクロロエタン (21 ml) に溶解し、2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (0.62 g)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.5 g) を加え、室温にて36時間攪拌した。60℃にて12時間攪拌後、室温に冷却し、減圧下溶媒を除去した。
- 25 残さを水中に加えて、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カ

ルボン酸メチル (0.26 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.37-1.44 (2H, m), 1.54-1.67 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=4.4Hz), 3.24 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.83 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.16 (2H, m), 4.56 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.49 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=2.2Hz), 7.78 (1H, s)

#### 参考例 287

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルー1,3-チアゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) を THF (5.0 ml) / メタノール (2.5 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (2.5 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。1規定塩酸にて pH≒5 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチル / THF にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン / 酢酸エチル (8 / 1) にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルー1,3-チアゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (190 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.56-1.68 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.78 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8Hz), 4.17 (2H, t, J=4.8Hz), 4.59 (2H, s), 6.92-7.10 (3H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=1.8Hz), 7.89 (1H, s)  
IR (KBr) 2924, 1684, 1607, 1501, 1235, 1126, 968, 810 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 99 (化合物 99 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2,4-ジメチルー1,3-チアゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.19 g) を塩化メチレン (9.5 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、塩化チオニル (32 μl) を加え、室温にて2時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン (91 mg)、トリエチルアミン (1.0 ml) の塩化メチレン溶液 (5.

6 ml) に氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝2／1）にて精製し、ヘキサン／酢酸エチルにて再結晶し、7-〔4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル〕-1-（2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イルメチル）-N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノ〕メチルフェニル〕-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド（化合物99）（135mg）を得た。  
m. p. 125-128°C

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.37-1.45(2H, m), 1.57-1.77(6H, m), 2.21(3H, s), 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 2.84(2H, m), 3.28-3.44(2H, m), 3.52-3.59(2H, m), 3.55(2H, s), 3.81(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.98-4.08(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.59(2H, s), 6.96(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.56(8H, m)
- 15 IR(KBr) 3227, 2959, 1655, 1603, 1499, 1406, 1315, 1248, 1177, 820 $\text{cm}^{-1}$   
元素分析  $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.26 ; N, 7.80 ; H, 7.44 : Found. C, 70.36 ; N, 7.47 ; H, 7.54

#### 参考例 288

- テトラゾール-5-カルボン酸エチル（9.4g）のTHF（94ml）溶液を、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（2.5g）のTHF溶液（282ml）に滴下した。室温にて3時間攪拌後、水（2.5ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（2.5ml）、水（7.5ml）を加え、10分間攪拌した。セライトろ過し、メタノールにて洗浄した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをDMF（190ml）に溶解し、活性二酸化マンガン（37g）を加え、室温にて16時間攪拌した。セライトろ過し、メタノールにて洗浄した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン／酢酸エチル（＝1／1）にて洗浄し、テトラゾール-5-カルバルデヒド（4.6g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ((200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.10(1H, s)

#### 参考例 289

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.70g)を1,2-ジクロロエタン(14ml)/酢酸(7ml)に溶解し、テトラゾール-5-カルバルデヒド(0.31g)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.5g)を加え、40℃にて18時間攪拌後、室温に冷却し、減圧下溶媒を除去した。得られた残さを水中に加えて、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=15/1)にて精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(テトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.67g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.36-1.45(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 2.74(2H, m), 3.33(2H, m), 3.59(2H, t, J=6.6Hz), 3.67(3H, s), 3.83(2H, t, J=4.6Hz), 4.15(2H, m), 4.85(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.37(3H, m), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, s)

#### 参考例 290

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(テトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.67g)をTHF(6.7ml)/メタノール(6.7ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(6.7ml)を加え、50℃にて4時間攪拌した。1規定塩酸にてpH≒4とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチル/THFにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(2/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(テトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.45g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.04-1.55(4H, m), 2.72(2H, m), 3.33(2H, m), 3.46(2H, t, J=6.6Hz), 3.72(3H, s), 4.11(2H, t, J=4.6Hz), 4.91(2H, s), 6.91-7.00(3H, m), 7.43-7.71(5H, m)

## 実施例 100 (化合物 100 の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(テトラゾール5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.27g)をTHF(8.1ml)に溶解し、DMF(二滴)を加えた後、塩化チオニル(51 $\mu$ l)を加え、室温にて1時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン(145mg)、トリエチルアミン(1.62ml)のTHF溶液(8.1ml)に氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをエタノールに溶解し、酢酸エチルを加え、析出物をろ取り、ヘキサン/エタノールにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1-(テトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物100)(42mg)を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.28-1.39(2H, m), 1.47-1.55(2H, m), 1.55-1.92(4H, m), 2.28-2.38(1H, m), 2.34(3H, s), 2.83(2H, m), 3.24-3.45(4H, m), 3.46(2H, t, J=6.4Hz), 3.71(2H, m), 3.86-3.99(4H, m), 4.11(2H, m), 4.81(2H, s), 6.58(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.33-7.75(7H, m), 9.89(1H, s)

## 20 参考例 291

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(テトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.0g)をアセトニトリル(100ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.87g)、ヨウ化メチル(0.31ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。減圧下溶媒を半分に濃縮し、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(=8/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.33g)、7-

[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.44g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(1-メチル体; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.44(2H, m), 1.45-1.66(2H, m), 2.59(2H, m), 3.35(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.81(2H, t, J=4.8Hz), 3.95(3H, s), 4.16(2H, t, J=4.8Hz), 4.86(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.48(3H, m), 7.57(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, s)

<sup>1</sup>H-NMR(2-メチル体; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.44(2H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.86(2H, m), 3.42(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.83(2H, m), 3.81(3H, s), 4.15(2H, t, J=4.8Hz), 4.36(23H, s), 4.75(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.2Hz), 7.13(1H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.54(3H, m), 7.78(1H, s)

#### 参考例 292

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.32g)をTHF(6.4ml)/メタノール(3.2ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(3.2ml)を加え、室温にて14時間攪拌した。1規定塩酸にてpH≒4とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(5/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.25g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.27-1.41(2H, m), 1.44-1.57(2H, m), 2.69(2H, m), 3.32(2H, m), 3.47(2H, t, J=6.6Hz), 3.72(2H, m), 4.03(3H, s), 4.09(2H, m), 4.96(2H, s), 6.87-6.99(3H, m), 7.43(1H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.63(3H, m), 7.71(1H, s)

IR(KBr) 2957, 2932, 1667, 1609, 1505, 1435, 1273, 1244, 1119, 828, 797cm<sup>-1</sup>

## 実施例 1.0 1 (化合物 1 0 1 の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (230 mg) を THF (6.9 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (63  $\mu$ l) を加え、室温にて 1 時間攪拌した溶液を、
- 4-[メチル(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (120 mg)、トリエチルアミン (1.34 ml) の THF 溶液 (6.9 ml) に氷冷下滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 1 0 1) (114 mg) を得た。

m. p. 132-135°C

- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31-1.46 (2H, m), 1.56-1.81 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.54-2.73 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.42 (4H, m), 3.51-3.59 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.56 (2H, s), 3.78-3.84 (2H, m), 3.96-4.17 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.81 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.58 (7H, m), 7.70 (1H, s)

IR (KBr) 3294, 2932, 1659, 1607, 1516, 1501, 1406, 1360, 1244, 1138, 820 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 68.90 ; N, 14.42 ; H, 7.26 ; Found. C, 68.82 ; N, 14.17 ; H, 7.08

## 25 参考例 2 9 3

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.43 g) を THF (4.3 ml) / メタノール (4.3 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (4.3 ml) を加え、室温にて 14 時間攪拌



した。1 規定塩酸にて pH=4 とした後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル (5/1) にて洗浄し、  
 5 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.37 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.27-1.41 (2H, m), 1.43-1.58 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.47 (2H, t, J=6.6Hz), 3.69-3.74 (2H, m), 4.07-4.12 (2H, m), 4.37 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.60 (4H, m), 7.70 (1H, s)

IR (KBr) 3034, 2934, 1672, 1607, 1501, 1404, 1246, 1190, 1132, 816cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 102 (化合物 102 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ  
 15 ン酸 (0.34 mg) を THF (10.2 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、オキサリルクロライド (93 μl) を加え、室温にて 1 時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン (177 mg)、トリエチルアミン (1.98 ml) の THF 溶液 (10.2 ml) に氷冷下滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、  
 20 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 102) (193 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.57-1.76 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.77-3.83 (2H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 4.10-4.18 (2H,

m), 4.37 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.56 (8H, m)

IR (KBr) 3312, 2930, 1644, 1607, 1503, 1406, 1360, 1242, 1140, 810 cm<sup>-1</sup>

### 実施例 103 (化合物 103 の製造)

- 5 1 - (3 - メトキシプロピル) - 7 - [4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (250 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.083 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (15 ml) に溶解させ、0℃で 4 - [[N - メチル - N - (テトラヒ
- 10 ドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] アニリン (138 mg) およびトリエチルアミン (0.48 ml) の THF (3 ml) 溶液に滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフ
- 15 ィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 4 → 1 : 3 → 1 : 2) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (ヘキサン - 酢酸エチル) によって精製し、黄色の結晶として 1 - (3 - メトキシプロピル) - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - [4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボキサミド (化合物 103) (264 mg) を得た。

20 m. p. 87-90 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.53-1.82 (6H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.51-2.74 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.28-3.66 (15H, m), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.98-4.11 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz),
- 25 7.38-7.57 (8H, m).

IR (KBr) 3233, 1638, 1607, 1516, 1501, 1314, 1246, 1186, 1117 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 72.98 ; H, 8.01 ; N, 6.55 : Found. C, 72.65 ; H, 7.98 ; N, 6.35.

### 実施例 104 (化合物 104 の製造)

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(200 mg)のTHF(10 ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.064 ml)及びDMF(1滴)を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(15 ml)に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(107 mg)およびトリエチルアミン(0.37 ml)のTHF(5 ml)溶液に滴下した。室温で18時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル1:3)で精製し、さらに生じた結晶を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)によって精製し、黄色の結晶として7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシプロピル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物104)(264.2 mg)を得た。

m. p. 87-90 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.50-1.82 (6H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.28-3.61 (15H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.57 (8H, m).

IR (KBr) 3334, 1640, 1609, 1516, 1503, 1314, 1244, 1184, 1119 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.26 ; H, 8.18 ; N, 6.32 ; Found. C, 72.51 ; H, 7.93 ; N, 6.10.

## 25 実施例105 (化合物105の製造)

1-(3-エトキシプロピル)-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(250 mg)のTHF(10 ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.080 ml)及びDMF(1滴)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残

渣をTHF (20 ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒ  
 ドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (133 mg) およびトリエ  
 チルアミン (0.46 ml) のTHF (3 ml) 溶液に滴下した。室温で2.5  
 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
 5 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー  
 (エタノール：酢酸エチル 1：9 → 1：3) で精製し、さらに生じた結晶を再結  
 晶 (ヘキサン-酢酸エチル) によって精製し、黄色の結晶として1-(3-エト  
 キシプロピル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ  
 ル) アミノ] メチル] フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェ  
 10 ニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化  
 合物 105) (242 mg) を得た。

m. p. 99-101 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J=6.9 Hz),  
 1.53-1.82 (6H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.53-2.73 (1H, m),  
 15 2.87-2.96 (2H, m), 3.30-3.60 (14H, m), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.98-4.10 (2H,  
 m), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz),  
 7.36-7.58 (8H, m).

IR (KBr) 3305, 1640, 1607, 1501, 1406, 1314, 1244, 1123 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.75 ; H, 8.17 ; N, 6.36 : Found. C,  
 20 72.81 ; H, 8.08 ; N, 6.27.

#### 実施例 106 (化合物 106 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-(3-エトキシプロピ  
 ル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (250  
 mg) のTHF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.078 ml) 及  
 25 びDMF (1滴) を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣  
 をTHF (20 ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒド  
 ロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (128 mg) およびトリエ  
 チルアミン (0.44 ml) のTHF (3 ml) 溶液に滴下した。室温で64時間  
 攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール：酢酸エチル 1 : 4）で精製し、さらに生じた結晶を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）によって精製し、黄色の結晶として 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (3-エトキシプロピル) -N- [4- [[N-メチル-  
 5 -N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 106) (224mg) を得た。

m. p. 95-97 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (3H, t, J=6.9 Hz),  
 10 1.30-1.48 (2H, m), 1.52-1.84 (6H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.21 (3H, s),  
 2.52-2.75 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.30-3.60 (14H, m), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz),  
 3.98-4.09 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.94-7.03 (3H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.57 (8H, m).

IR (KBr) 3323, 1638, 1607, 1516, 1501, 1406, 1314, 1244, 1123 cm<sup>-1</sup>

15 元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 73.51 ; H, 8.28 ; N, 6.27 ; Found. C, 73.60 ;  
 H, 8.16 ; N, 6.23.

#### 実施例 107 (化合物 107 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- [(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾア  
 20 ゼピン-4-カルボン酸 (300mg) の THF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.068ml) 及び DMF (1滴) を加えて 1 時間攪拌した。反応混合物を 0°C で 4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (151mg) およびトリエチルアミン (0.7ml) の THF (3ml) 溶液に滴下した。室温で 20 時間攪拌した後、水を加え酢酸  
 25 エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール：酢酸エチル 1 : 19 → 1 : 10）で分離精製し、さらに生じた結晶を再結晶（酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル）によって精製し、黄色の結晶として 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- [(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イ

ル) メチル] -N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物107) (144mg) を得た。

m. p. 123-126°C

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31-1.47 (5H, m), 1.51-1.83 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.73 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.28-3.60 (10H, m), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.93-4.09 (6H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.39-7.50 (8H, m).

10 IR (KBr) 3245, 1645, 1607, 1516, 1499, 1406, 1316, 1244, 1175, 1140, 1046 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 71.54 ; H, 7.83 ; N, 6.10 : Found. C, 71.49 ; H, 7.96 ; N, 6.03.

実施例108 (化合物108の製造)

- 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- [(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) メチル] -N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (100mg)、塩化セリウム・7水和物 (300mg)、ヨウ化ナトリウム (19mg) のアセトニトリル (5ml) 混合物を、60°Cで5日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
- 20 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 3) で分離精製し、黄色の結晶として7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1- (2-オキソプロピル) -N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼ
- 25 ピン-4-カルボキサミド (化合物108) (52mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.32-1.47 (2H, m), 1.53-2.05 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.29-3.47 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.86 (4H, m), 4.01-4.21 (6H, m), 6.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.67 (10H, m).

IR (KBr) 3302, 1728, 1651, 1607, 1518, 1501, 1244, 914  $\text{cm}^{-1}$

実施例 109 (化合物 109 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N- [4-  
[[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニ  
5 ル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (1  
6.4 g) の酢酸エチル (1500 ml) 溶液に、室温で4N塩酸-酢酸エチル  
(25 ml) を加え、1時間攪拌した。析出している結晶をろ過によって集めた  
後、再結晶 (2-プロパノール) によって精製し、淡黄色の結晶として7- [4-  
(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N- [4- [[N-メチ  
10 ル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2,  
3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド・二塩酸塩 (化  
合物 109) (8.61 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz),  
1.22-2.18 (10H, m), 2.57 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.21-3.41 (7H, m), 3.46  
15 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.68-3.73 (2H, m), 3.91-4.15 (5H, m), 4.35-4.60 (1H, m),  
6.97-7.02 (3H, m), 7.42-7.58 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J=8.4$  Hz),  
10.03 (1H, s), 10.45-10.59 (1H, m).

IR (KBr) 3248, 1663, 1609, 1521, 1501, 1464, 1312, 1248, 1180, 1121, 831  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$  Calcd. C, 67.04 ; H, 7.65 ; N, 6.01 : Found. C, 67.10 ;  
20 H, 7.51 ; N, 6.14.

実施例 110 (化合物 110 の製造)

7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N- [4-  
[[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニ  
25 ル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (2.  
0 g) のエタノール (150 ml) 溶液に、室温でフマル酸 (371 mg) を加  
え、0.5時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶  
をろ過によって集めた。再結晶 (2-プロパノール) によって精製し、黄色の結  
晶として7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N-  
[4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル]

フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド・フマル酸塩 (化合物 110) (1.86 g) を得た。

m. p. 159-161°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.2 Hz),  
5 1.30-1.45 (2H, m), 1.51-1.86 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.61-2.79 (1H, m),  
2.86-2.95 (2H, m), 3.24-3.43 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.62 (2H, s),  
3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.90 (1H,  
d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.57 (12H, m).

IR (KBr) 3365, 1653, 1609, 1520, 1501, 1316, 1246, 1177 cm<sup>-1</sup>

10 元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> Calcd. C, 69.61 ; H, 7.47 ; N, 5.66 ; Found. C, 69.51 ;  
H, 7.46 ; N, 5.88.

#### 参考例 294

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸  
メチル (0.80 g)、3-メトキシプロピオンアルデヒド (1.25 g) の1,  
15 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナ  
トリウム (1.81 g) を加え24時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチ  
ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減  
圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 3 →  
1 : 2) で分離精製し、黄色の油状物として7-ブロモ-1-(3-メトキシプロ  
20 ピル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチ  
ル (935 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.96 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=4.0 Hz), 3.22 (2H,  
t, J=4.9 Hz), 3.34 (3H, s), 3.37-3.45 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.75 (1H, d,  
J=9.2 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.57 (1H, s).

25 IR (neat) 1699, 1626, 1588, 1539, 1495, 1435, 1256, 1177, 1117, 1086 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 295

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-1-(3-メトキシプロピル)-2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (450 mg)、4-  
(2-プロポキシエトキシ) フェニルホウ酸 (313 mg) 及び炭酸カリウム (3



5 1 mg) のトルエン-エタノール-水 (15-1.5-1.5 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (73 mg) を加え、20時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:4→1:2) で分離精製し、黄色の油状物として1-(3-メトキシプロピル)-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (376 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.73 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.42-3.55 (6H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.51 (4H, m), 7.76 (1H, s). IR (neat) 1699, 1607, 1505, 1456, 1435, 1244, 1181, 1119cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 296

15 1-(3-メトキシプロピル)-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (376 mg) のTHF-メタノール (5-10 ml) 混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、50℃で24時間攪拌した。減圧下濃縮後、pHが3~4になるまで1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテル及びヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として1-(3-メトキシプロピル)-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (346 mg) を得た。

25 m. p. 114-115 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.73 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.43-3.55 (6H, m), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.53 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1671, 1607, 1501, 1273, 1252, 1186, 1115  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  Calcd. C, 71.05 ; H, 7.57 ; N, 3.19 : Found. C, 70.78 ; H, 7.38 ; N, 3.01.

#### 参考例 297

- 5 アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-1-(3-メトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(478.2mg)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(354mg)及び炭酸カリウム(373mg)のトルエン-エタノール-水(15-1.5-1.5ml)混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(78mg)を加え、16時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:4→1:3→1:2)で分離精製し、黄色の油状物として目的物(362mg)を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.28 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.42-3.50 (4H, m), 3.55 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.38-7.51 (4H, m), 7.76 (1H, s). IR (neat) 1699, 1622, 1607, 1505, 1456, 1435, 1246, 1182, 1119, 818  $\text{cm}^{-1}$

#### 20 参考例 298

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(362.3mg)のTHF-メタノール(5-10ml)混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)を加え、50℃で15時間攪拌した。減圧下濃縮後、pHが3~4になるまで1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテル及びヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-メトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4

ーカルボン酸 (283mg) を得た。

m. p. 99-101 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.37  
5 (3H, s), 3.43-3.49 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz),  
4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz),  
7.40-7.53 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1671, 1607, 1501, 1269, 1246, 1184, 1115 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 71.50 ; H, 7.78 ; N, 3.09 : Found. C, 71.31 ;  
10 H, 7.75 ; N, 2.99.

#### 参考例 299

7- [4- (2-プロポキシエトキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H  
-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (400mg)、3-エトキシプロ  
ピオンアルデヒド (0.53g) の1, 2-ジクロロエタン (10ml) 溶液に、  
15 室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.66g) を加え、20時間  
攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩  
水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマ  
トグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:4→1:3) で分離精製し、黄色の油  
状物として1- (3-エトキシプロピル) -7- [4- (2-プロポキシエトキ  
20 シ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン  
酸メチル (475mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J=6.9 Hz),  
1.52-1.72 (2H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m),  
3.43-3.55 (8H, m), 3.79-3.84 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.94 (1H, d,  
25 J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.47 (2H,  
d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.76 (1H, s).

#### 参考例 300

1- (3-エトキシプロピル) -7- [4- (2-プロポキシエトキシ) フェ  
ニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル

- (475 mg) の THF-メタノール (5-10 ml) 混合溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、50℃で 62 時間攪拌した。減圧下濃縮後、1 N 塩酸 (3.0 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテル及びヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (390 mg) を得た。

m. p. 98-100 °C

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.53-1.74 (2H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.44-3.55 (8H, m), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.52 (4H, m), 7.87 (1H, s).  
IR (KBr) 1669, 1607, 1501, 1275, 1248, 1184, 1125 cm<sup>-1</sup>
- 15 元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> Calcd. C, 71.50 ; H, 7.78 ; N, 3.09 ; Found. C, 71.23 ; H, 7.84 ; N, 3.16.

#### 参考例 301

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、3-エトキシプロピ  
20 オンアルデヒド (0.52 g) の 1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、  
室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.64 g) を加え、20 時間  
攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラ  
フィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4 → 1:3) で分離精製し、黄色の油状物と  
25 して 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-エトキシプロ  
ピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル  
(452 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28-1.68 (4H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.27-3.31 (2H, m),

3.43-3.59 (8H, m), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37-7.52 (4H, m), 7.76 (1H, s).

IR (neat) 1699, 1622, 1609, 1501, 1454, 1435, 1373, 1354, 1246, 1181, 1125, 818  $\text{cm}^{-1}$

5 参考例 302

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-エトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(452 mg)のTHF-メタノール(5-10 ml)混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(3.0 ml)を加え、50℃で40時間攪拌した。減圧下濃縮後、1N塩酸(3.0 ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(3-エトキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(340 mg)を得た。

15 m. p. 76-78 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.30-1.47 (2H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.26-3.37 (2H, m), 3.44-3.59 (8H, m), 3.81 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1607, 1501, 1271, 1248, 1184, 1125  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_5$  Calcd. C, 71.92 ; H, 7.98 ; N, 3.00 ; Found. C, 71.89 ; H, 8.08 ; N, 2.68.

参考例 303

25 酸素雰囲気下、塩化パラジウム(96 mg)、塩化第一銅(218 mg)のDMF-水(7-1 ml)混合物を60℃で18時間攪拌した。反応系に7-ブロモ-1-(2-プロペニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(500 mg)のDMF-水(7-1 ml)溶液を加え、60℃で7時間攪拌した。反応系に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4 → 1：2）で分離精製し、黄色の結晶として 7-ブロモ-1-（2-オキソプロピル）-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（311mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.59 (1H, s).

#### 参考例 304

- 10 7-ブロモ-1-（2-オキソプロピル）-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.29g）、エチレングリコール（2.3g）及び p-トルエンスルホン酸・一水和物（36mg）のトルエン（10ml）溶液を、3日間水を除去しながら加熱還流した。室温まで冷却後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）で分離精製し、黄色の結晶として 7-ブロモ-1-[(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（992mg）を得た。

- 20 m. p. 96-99°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.88-3.99 (4H, m), 7.13 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.58 (1H, s).

IR (KBr) 1703, 1626, 1495, 1435, 1258, 1217, 1179, 1086, 1047 cm<sup>-1</sup>

- 25 元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Br Calcd. C, 53.42 ; H, 5.27 ; N, 3.66 : Found. C, 53.34 ; H, 5.50 ; N, 3.64.

#### 参考例 305

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-1-[(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カル

ボン酸メチル (960 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (0.66 g) および炭酸カリウム (0.69 g) のトルエン-エタノール-水 (25-2.5-2.5 ml) 混合液を室温で1時間攪拌した。反応系に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (144 mg) を加え、8時間加熱還流した。

- 5 室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色の油状物として7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (796 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.31-1.47 (5H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 3.41-3.45 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 3.97 (4H, s), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 7.77 (1H, s).

- 15 IR (neat) 1699, 1609, 1505, 1495, 1435, 1242, 1181, 1127, 1047 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 306

- 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (795.7 mg) のTHF-メタノール (5-5 ml) 混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 ml) を加え、50℃で16時間攪拌した。減圧下濃縮後、1N塩酸 (4 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として
- 25 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (664 mg) を得た。

m. p. 127-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.30-1.49 (5H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.91-4.01 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.98 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.41-7.53 (4H, m), 7.89 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1611, 1503, 1427, 1246, 1184, 1046 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> Calcd. C, 69.83 ; H, 7.33 ; N, 2.91 : Found. C, 69.78 ; H, 7.39 ; N, 2.81.

#### 参考例 307

- 10 7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (5.0 g)、プロピオンアルデヒド (15 ml) 及び酢酸 (4.7 ml) の1, 2-ジクロロエタン (250 ml) 溶液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (22.0 g) を加え、6時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4) で分離精製し、黄色の油状物として7-ブロモ-1-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (5.89 g) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.58-1.81 (2H, m), 2.18-2.33 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.26 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.38 (2H, t, J=7.7 Hz), 6.76 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.6 Hz).

IR (neat) 1667, 1590, 1487, 1443, 1412, 1381, 1366, 1337, 1296, 1281, 1252, 1223, 1206, 1161, 1136, 1117, 808 cm<sup>-1</sup>

#### 25 参考例 308

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-1-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (5.89 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (5.45 g) 及び炭酸カリウム (5.74 g) のトルエン-エタノール-水 (200-20-20 ml) 混合物を、室温で1時間攪拌



した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.72 g) を加え、3時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:9 → 1:4) で分離精製し、  
5 黄色の油状物として 7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-オンを (7.15 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.29-1.47 (2H, m), 1.52-1.84 (4H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.31 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.44 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.8 Hz),  
10 3.80 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.92-6.98 (3H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=2.6 Hz).

#### 参考例 309

アルゴン雰囲気下、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロ  
15 ロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (500 mg) の THF (15 ml) 溶液に、-78℃ でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M ヘキサン溶液、3.8 ml) を滴下した。-78℃ で2時間攪拌した後、減圧下アルゴンを除き二酸化炭素に置換した。反応混合物をアセトンドライアイスバスから外し、室温で2時間攪拌した。反応系に水及  
20 び酢酸エチルを加えた後、0℃ で 1 N 塩酸を pH が 6 になるまでゆっくりと加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下ロータリーエバポレーターで濃縮し、黄色の油状物 (981 mg) を得た。

上記油状物 (980.9 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に 0℃ で水素化  
25 ホウ素ナトリウム (0.48 g) を加え、窒素雰囲気下で室温で2時間攪拌した。減圧下エタノールを留去した後、水及び酢酸エチルを加えた。0℃ で 1 N 塩酸を pH が 6 になるまでゆっくりと滴下した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下ロータリーエバポレーターで濃縮後、残渣を (769 mg) の 1,2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に、室温で

濃塩酸 (1.5 ml) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却し、水、酢酸エチルを加えた。0℃で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を pH が 4 になるまで滴下した。酢酸エチルで抽出後、有機層に水を加え、さらに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を pH が 6 になるまで加えた。分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、

- 5 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2 → 1 : 1) で分離精製し、黄色の結晶として 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (374 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96-1.02 (6H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.28-3.35 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.39-7.52 (4H, m), 7.88 (1H, s).

#### 参考例 310

- 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g, 2.53 ミリモル) 及びプロピオンアルデヒド (1 ml, 13.86 ミリモル) の 1, 2-ジクロロエタン (30 ml) 溶液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.9 g, 8.96 ミリモル) を加え、24 時間攪拌した。反応系に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を THF (50 ml)、メタノール (50 ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。1 時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。残渣に 1 N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集め、黄色の結晶として 7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.895 g) を得た。

m. p. 145-146 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96-1.02 (6H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.28-3.35 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t,

J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.39-7.52 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 2975, 2925, 2870, 1670, 1605, 1500  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  Calcd. C, 73.73 ; H, 7.85 ; N, 3.31 ; Found. C, 73.68 ;

5 H, 8.11 ; N, 3.23.

### 参考例 3 1 1

4-モルホリノフェニルホウ酸 (237 mg) と 7-ブロモ-1-プロピル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (391 mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (253 mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35 mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-イジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶を行うことにより N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド (222 mg) を黄色結晶として得た。

mp 114-118 °C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.64-1.81 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.20 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.28-3.43 (6H, m), 3.57 (2H, s), 3.89 (4H, t, J=4.8 Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39-7.56 (8H, m).

IR (KBr) 2955, 1649, 1605, 1512, 1503, 1451, 1406, 1312, 1233, 1175, 1119, 928, 812, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{37}H_{46}N_4O_3$  ( $1.1H_2O$ ): C, 72.31; H, 7.90; N, 9.12. Found: C, 72.09; H, 7.66; N, 8.87.

### 参考例 3 1 2

- 1 - (2-メトキシベンジル) - 7 - (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (340 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (267 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (197 mg)、トリエチルアミン (906 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ において加えた。室温で、窒素雰囲気下において 1 時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 8)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 1 - (2-メトキシベンジル) - N - [4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (337 mg) を得た。  
 $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.05 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.60-1.88 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 2.90 (br, 2H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92-4.08 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.82 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 6.92-6.97 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.44-7.60 (m, 7H).

### 参考例 3 1 3

- 1 - [(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル] - 7 - (4-プロポキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (330 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に DMF を一滴加えた。次いで 0℃ で塩化チオニル (118 mg) を加えた後、室温に戻して窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。次いでこの溶液を 4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (219 mg)、トリエチルアミン (2.01 g)

のジクロロメタン (15 ml) 溶液に 0℃において加えた。室温で、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 4)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 1 - [(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル] - N - [4 - [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - (4-プロボキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (362 mg) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.49 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.58-1.88 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.84 (br, 2H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.93-4.06 (m, 4H), 4.16 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.40 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.45-7.56 (m, 8H).

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 73.90 ; H, 7.47 ; N, 11.05 ; Found. C, 73.58 ;

- 15 H, 7.47 ; N, 10.86

#### 参考例 314

7 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (テトラゾール-5-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.9 g) をアセトニトリル (190 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.6

- 20 5 g)、ヨウ化エチル (0.76 ml) を加え、50℃にて16時間攪拌した。

減圧化溶媒を1/3まで濃縮した後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3

- 25 /1 → 1/2) にて精製し、7 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (1-エチルテトラゾール-5-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベン

ゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.05 g)、7 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - (2-エチルテトラゾール-5-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.42 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (1-エチル体; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-1.66(2H, m), 2.58(2H, t, J=4.6Hz), 3.37(2H, t, J=5.0Hz), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.84(2H, m), 3.81(3H, s), 4.13-4.19(2H, m), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 4.84(2H, s), 6.95-7.02(3H, m), 7.42-7.49(3H, m), 7.57(1H, m), 7.78(1H, s)

<sup>1</sup>H-NMR (2-エチル体; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.49(2H, m), 1.57-1.65(2H, m), 1.65(3H, t, J=7.4Hz), 2.83-2.91(2H, m), 3.39-3.45(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.83(2H, m), 3.82(3H, s), 4.07-4.18(2H, m), 4.67(2H, q, J=7.4Hz), 4.75(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.54(4H, m), 7.79(1H, s)

### 参考例 3 1 5

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-エチルテロラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.11g)をTHF(2.2ml)/メタノール(2.2ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(1.1ml)を加え、50℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、6規定塩酸にてpH≒5とした後、減圧下溶媒を半分まで除去した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル(8/1)にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-エチルテロラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.10g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.0Hz), 1.34-1.45(2H, m), 1.46(3H, t, J=7.4Hz), 1.54-1.65(2H, m), 2.62(2H, m), 3.40(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.84(2H, m), 4.14-4.19(2H, m), 4.29(2H, q, J=7.4Hz), 4.86(2H, s), 6.99(3H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.49(3H, m), 7.58(1H, d, J=2.2Hz), 7.88(1H, s)  
IR(KBr) 2957, 2932, 1667, 1609, 1505, 1435, 1273, 1244, 1119, 828, 797cm<sup>-1</sup>

### 実施例 1 1 1 (化合物 1 1 1 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-エチルテロラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ

ン酸 (0.10 g) を THF (6.0 ml) に溶解し、DMF (二滴) を加えた後、0℃にてオキサリルクロライド (35  $\mu$ l) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さのTHF溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]フェニルアラニン (50 mg)、トリエチルアミン (0.17 ml) のTHF溶液 (6.0 ml) に0℃にて滴下して、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール = 3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-エチルテトラゾール-5-イルメチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 111) (34 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.33-1.45 (2H, m), 1.46 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.57-1.75 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.68 (3H, m), 3.36-3.43 (4H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.77-3.83 (2H, m), 4.00-4.17 (4H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.81 (2H, s), 6.98 (3H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42-7.82 (8H, m)

IR (KBr) 3277, 2934, 1651, 1607, 1505, 1242, 822  $\text{cm}^{-1}$

## 20 参考例 316

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-エチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.04 g) を THF (20.8 ml) / メタノール (20.8 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (10.4 ml) を加え、50℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、6規定塩酸にて pH=5 とした後、減圧下溶媒を半分まで除去した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル (8/1) にて洗浄し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-エチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ

ピン-4-カルボン酸 (0.76 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.66(3H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, m), 3.45(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.81(2H, m), 4.13-4.18(2H, m), 4.68(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, s),  
5 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.49(3H, m), 7.55(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(1H, s)

IR(KBr) 3034, 2934, 1672, 1607, 1501, 1404, 1246, 1190, 1132, 816cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 112 (化合物 112 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-エチルテトラゾール-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.75 mg) を THF (15 ml) に溶解し、DMF (三滴) を加えた後、0℃にてオキザリルクロライド (0.26 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さの THF 溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]フェニルアラニン (0.38 g)、  
15 トリエチルアミン (1.26 ml) の THF 溶液 (11.4 ml) に 0℃にて滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール = 3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、7-[4-(2-  
20 ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-エチルテトラゾール-5-イルメチル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 112) (0.48 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.54-1.78(6H, m), 1.66(3H, t, J=7.2Hz), 2.21(3H, s), 2.65(1H, m), 2.95(2H, m),  
25 3.30-3.43(2H, m), 3.46-3.50(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.57(2H, s), 3.77-3.83(2H, m), 3.99-4.08(2H, m), 4.12-4.18(2H, m), 4.68(2H, q, J=7.2Hz), 4.78(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.59(8H, m)



IR(KBr) 3306, 2934, 1644, 1505, 1244, 1140, 812 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_4$  Calcd. C, 69.24 ; N, 14.13 ; H, 7.41 : Found. C, 69.04 ; N, 14.04 ; H, 7.44

#### 実施例 113 (化合物 27 の製造)

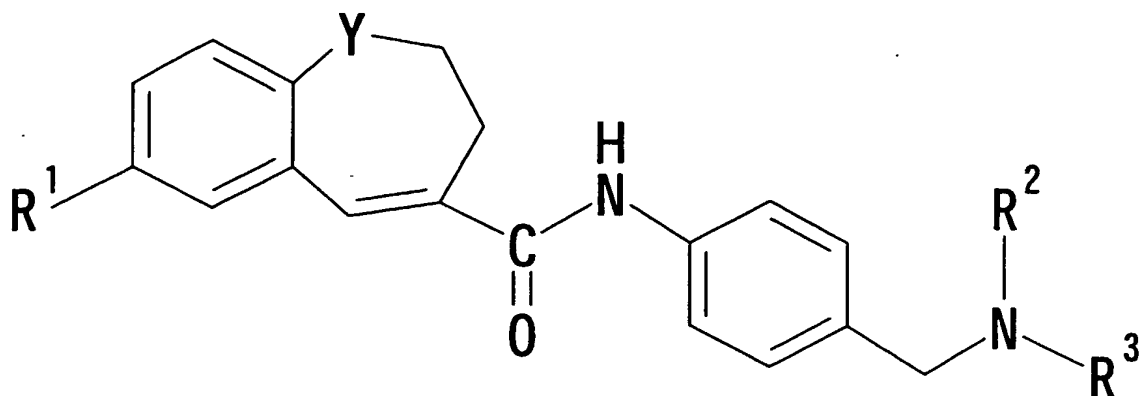
- 5        7- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N- [4-  
[ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェ  
ニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (4.  
00 g) の THF (40 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (1.72 ml) 及  
び DMF (0.5 ml) を加え、1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣を THF  
10    (50 ml) 及び DMF (10 ml) に溶解させ、0℃ で 4- [ [N-メチル-  
N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン・2 塩酸塩 (3.  
05 g) 及び トリエチルアミン (7.9 ml) の THF (30 ml) 混合物に滴  
下した。室温で 16 時間攪拌後、反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機  
層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を  
15    カラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 19) で分離精製し、  
さらに再結晶 (2-プロパノール) によって精製し黄色の結晶として目的物 (化  
合物 27) (4.19 g) を得た。

#### 産業上の利用可能性

- 20        本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、強い CCR ケモカイン受容  
体 (CCR) 拮抗作用、特に、優れた CCR5 拮抗作用を有するので、人におけ  
る種々の HIV の感染症、例えば AIDS の予防ならびに治療のために有利に使  
用できる。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 [式中、 $R^1$ は式  $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、 $R$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X$ は置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれヘテロ原子を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、 $R$ で示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、 $Y$ は置換されていてもよいイミノ基を示し、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す] で表される化合物またはその塩。
- 10 2. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
3. 5～6員芳香環がベンゼン、フランまたはチオフェンである請求項1記載の化合物。
- 15 4. 5～6員芳香環がベンゼンである請求項1記載の化合物。
5.  $R$ がハロゲン化されていてもよい低級アルキル基である請求項1記載の化合物。
6.  $X$ が $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は1～4の整数を示す) である請求項1記載の化合物。
7.  $Z^1$ および $Z^2$ がそれぞれ $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $m$ は0～2の整数を示す) または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す) である請求項1記載の化合物。
- 20 8.  $Z^1$ が $-O-$ または $-S(O)_m-$  ( $m$ は0～2の整数を示す) である請求項1記載の化合物。

9.  $Z^1$ が $-O-$ である請求項1記載の化合物。
10.  $Z^2$ が $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す) である請求項1記載の化合物。
11.  $Z^2$ が $-O-$ である請求項1記載の化合物。
- 5 12.  $Y$ が $-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示す) である請求項1記載の化合物。
13.  $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキル、ホルミルまたは $C_{2-5}$ アルカノイルである請求項12記載の化合物。
14.  $R^6$ が式  $-(CH_2)_k-R^6$  [式中、 $k$ は0または1を示し、 $R^6$ は置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基を示す。] で表される基である請求項12記載の化合物。
- 10 15.  $R^2$ が置換されていてもよい鎖状炭化水素基である請求項1記載の化合物。
16.  $R^2$ が置換されていてもよい低級アルキル基である請求項1記載の化合物。
17.  $R^3$ が置換されていてもよい脂環式炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基である請求項1記載の化合物。
- 15 18. 脂環式炭化水素基が低級シクロアルキル基である請求項17記載の化合物。
19. 脂環式炭化水素基がシクロヘキシルである請求項17記載の化合物。
20. 脂環式複素環基が飽和の脂環式複素環基である請求項17記載の化合物。
21. 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたは
- 20 はピペリジルである請求項17記載の化合物。
22. 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニルである請求項17記載の化合物。
23.  $7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エチル-$
- 25  $7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ$

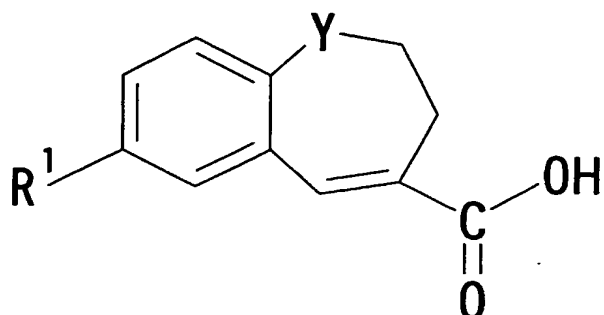
- アゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ベンジル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-シクロプロピルメチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ

- ピン-4-カルボン酸アミド、1-アリル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-(3-チエニル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-(チアゾール-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メチルイソチアゾール-4-イル) メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-エチルピラゾール-4-イル) メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-イソブチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-イソブチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-(チアゾール-5-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン

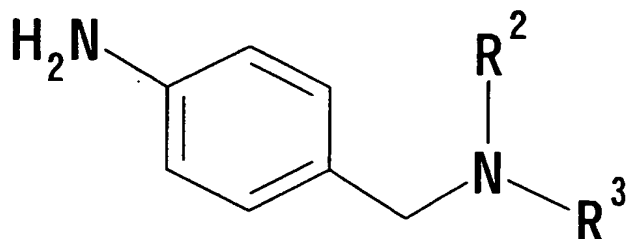
- ー４－イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1 - (1 - メチルテトラゾールー 5 - イル) メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸アミドおよび 7 - (4 - ブトキシエトキシフェニル) - N - [4 - [[N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1 - (2 - メチルテトラゾールー 5 - イル) メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸アミドからなる群から選ばれた化合物またはその塩。

24. 請求項 23 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

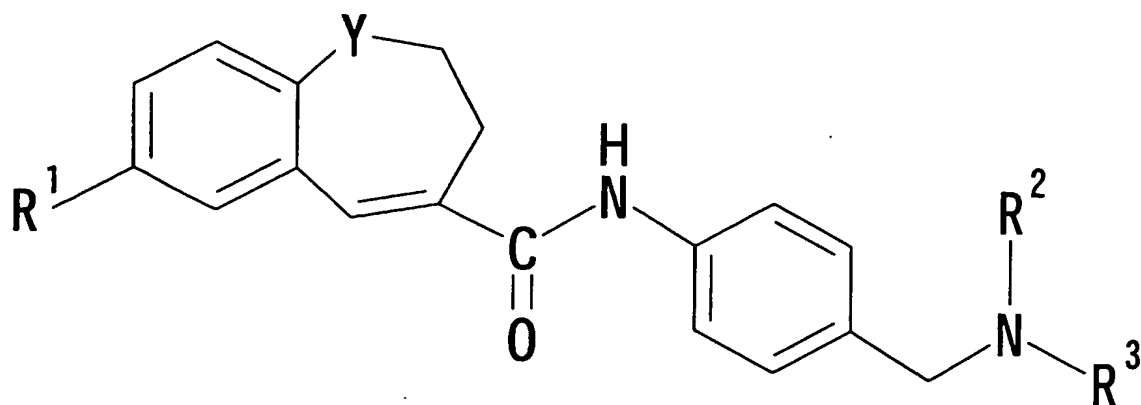
25. 式



- 10 (式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体と式



(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付すことを特徴とする式



(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物またはその塩の製造法。

- 26. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。
- 27. CCケモカイン受容体拮抗剤である請求項 26 記載の組成物。
- 5 28. CCR5 拮抗剤である請求項 26 記載の組成物。
- 29. HIV の感染症の予防・治療剤である請求項 26 記載の組成物。
- 30. AIDS の予防・治療剤である請求項 26 記載の組成物。
- 31. AIDS の病態進行抑制剤である請求項 26 記載の組成物。
- 32. さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせ
- 10 てなる請求項 29 記載の組成物。
- 33. 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである請求項 32 記載の組成物。
- 34. プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネル
- 15 フィナビルである請求項 32 記載の組成物。
- 35. 請求項 1 記載の化合物またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤との HIV の感染症の予防・治療のための使用。
- 36. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における CCケモカイン受容体の拮抗方法。
- 20 37. CCケモカイン受容体拮抗のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/JP00/03879

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 825186, A1 (PFIZER INC.), 25 February, 1998 (25.02.98) & JP, 10-87631, A & CA, 2213108, A & US, 6043238, A	1-34, 37
PX	WO, 99/32100, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 01 July, 1999 (01.07.99), Full text & AU, 9916831, A & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	1-34, 37
PX	WO, 99/32468, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 01 July, 1999 (01.07.99), Full text & AU, 9916830, A & JP, 11-263764, A	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 August, 2000 (09.08.00)

Date of mailing of the international search report  
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03879

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35,36  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions of claims 35 and 36 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14,  
A61K31/55, A61P31/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 825186, A1 (PFIZER INC.), 25. 2月. 1998 (25. 02. 98) & JP, 10-87631, A & CA, 2213108, A & US, 6043238, A	1-34, 37
PX	WO, 99/32100, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 1. 7月. 1999 (01. 07. 99), 全文 & AU, 9916831, A & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	1-34, 37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO, 99/32468, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 1. 7月. 1999 (01. 07. 99), 全文& AU, 9916830, A&JP, 11-263764, A	1-26

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35, 36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 35, 36 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**